

**ANALISIS INTERAKSI ALFA TOKOFEROL DAN ASAM OLEAT  
TERHADAP ASETILKOLIN DAN ASETILKONESTERASE OTAK  
DENGAN ANALISIS DOKING MOLEKULER**

**SKRIPSI**



Oleh :  
Nurul Nazla  
2008260162

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA  
MEDAN  
2024**

**ANALISIS INTERAKSI ALFA TOKOFEROL DAN ASAM OLEAT  
TERHADAP ASETILKOLIN DAN ASETILKONESTERASE OTAK  
DENGAN ANALISIS DOKING MOLEKULER**

**Skripsi ini diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh kelulusan  
Sarjana Kedokteran**



Oleh :  
Nurul Nazla  
2008260162

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA  
MEDAN  
2024**

## LEMBAR PERSETUJUAN PEMBIMBING

MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI, PENELITIAN & PENGEMBANGAN  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA

### FAKULTAS KEDOKTERAN

Jalan Gedung Arca No. 53 Medan 20217 Telp. (061) 7350163 – 7333162 Ext.

20 Fax. (061) 7363488

Website : [fk@umsu.ac.id](mailto:fk@umsu.ac.id)



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

## LEMBAR PERSETUJUAN PEMBIMBING

Nama : Nurul Nazla  
NPM : 2008260162  
Prodi/Bagian : Pendidikan Dokter  
Judul Skripsi : ANALISIS INTERAKSI ALFA TOKOFEROL DAN ASAM  
OLEAT TERHADAP ASETILKOLIN DAN  
ASETILKONESTERASE OTAK DENGAN ANALISIS  
DOKING MOLEKULER

Disetujui untuk disampaikan kepada panitia ujian

Medan, 12 Juli 2024

Pembimbing,

Unggul | Cerdas | Terpercaya

(Dr. Emni Purwoningsih, S.Pd., M.Kes)

NIDN: 0105048103

## HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

### HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Saya yang bertandatangan dibawah ini menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya Saya sendiri dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk telah Saya nyatakan dengan benar.

Nama : Nurul Nazla

NPM : 2008260162

Judul Skripsi : ANALISIS INTERAKSI ALFA TOKOFEROL DAN ASAM OLEAT TERHADAP ASETILKOLIN DAN ASETILKOLINESTERASE OTAK DENGAN ANALISIS DOKING MOLEKULER

Demikianlah pernyataan ini Saya perbuat, untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Medan, 12 Juli 2024



Nurul Nazla



MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI, PENELITIAN & PENGEMBANGAN UNIVERSITAS

MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

Jalan Gedung Arca No. 53 Medan 20217 Telp. (061) 7350163 – 7333162 Ext.

20 Fax. (061) 7363488

Website : [fk@umsu.ac.id](mailto:fk@umsu.ac.id)



### HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh

Nama : Nurul Nazla

NPM : 2008260162

Judul : Analisis Interaksi Alfa Tokoferol dan Asam Oleat Terhadap Asetilkolin dan Asetilkolinesterase Otak Dengan Analisis Doking Molekuler

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

#### DEWAN PENGUJI

Pembimbing,

Dr. Emni Purwoningsih, S.Pd., M.Kes

NIDN: 0105048103

Penguji 1

dr. Luhu Avianto Tapiheru, Sp.S

Penguji 2

dr. Melviana Lubis, M.Biomed

Mengetahui,

Dekan FK UMSU



dr. Siti Mashiana Siregar, Sp. THT-KL(K)

NIDN: 0106098201

Ketua Program Studi Pendidikan Dokter  
FK UMSU

dr. Desi Isnayanti, M.Pd.Ked

NIDN: 0112098605

Ditetapkan di : Medan

Tanggal : 27 Juli 2024

## KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan judul **“Analisis Interaksi Alfa Tokoferol Dan Asam Oleat Terhadap Asetilkolin Dan Asetilkonesterase Otak Dengan Analisis Doking Molekuler”**.

Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara. Dalam penyusunan skripsi ini, penulis menyadari bahwa tidak mungkin dapat menyelesaikannya tanpa bantuan, bimbingan dan dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Terutama dan Teristimewa teruntuk Panutanku dan Surgaku penulis sampaikan terima kasih kepada orang tua penulis yang tersayang Papaku H. Henrizal dan Umiku Hj. Sri Hasanah Sinaga terima kasih untuk selalu berjuang untuk kehidupan penulis sampai saat ini, Beliau memang tidak sempat merasakan Pendidikan perkuliahan, namun beliau mampu mendidik, memotivasi dan memberi dukungan hingga penulis mampu menyelesaikan studi ini sampai sarjana dan juga terima kasih sudah selalu ada disisi penulis mendampingi penulis sampai dititik ini. Terima kasih untuk yang tiada henti-hentinya memberikan kasih sayang dengan penuh cinta dan melangitkan doa-doanya demi kemudahan dan kelancaran penulis dalam menjalankan kehidupan. Terimakasih, Gelar ini kupersembahkan untuk kalian.
2. Ucapan terima kasih kepada keluarga besar terutama saudara-saudara terkasih, Adikku Umamah Qanita Najiah dan Ahmad Maher Rizal yang menjadi penyemangat penulis dalam menjalankan pendidikan ini. Terima kasih sudah ikut serta dalam proses ini, terima kasih sudah hadir, tumbuhlah menjadi versi paling hebat, Adikku.
3. dr. Siti Masliana Siregar Sp. T.H.T.B.K.L., Subsp.Rino(K)., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara yang telah memberikan kesempatan, izin dan fasilitas yang diperlukan dalam penyusunan skripsi ini.

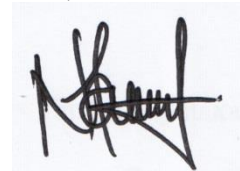
4. dr. Yenita, M.Biomed, Sp.KKLP., selaku dosen pembimbing akademik yang telah memberi bimbingan kepada penulis dari awal masa perkuliahan sampai akhir masa Pendidikan ini.
5. Dr. Emni Purwoningsih, S.Pd., M.Kes., selaku dosen pembimbing utama yang telah memberikan bimbingan, arahan dan semangat selama proses penyusunan skripsi ini.
6. dr. Luhu Avianto Tapiheru, Sp.S., selaku dosen penguji satu yang telah memberikan saran dan evaluasi berharga sehingga skripsi ini dapat diselesaikan dengan baik.
7. dr. Melviana Lubis, M.Biomed., selaku dosen penguji dua yang telah memberikan saran dan evaluasi berharga sehingga skripsi ini dapat diselesaikan dengan baik.
8. Seluruh dosen dan staff Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara yang telah memberikan ilmu pengetahuan dan bantuan selama penulis menempuh Pendidikan.
9. Kepada seseorang yang tak kalah penting kehadirannya, Mangaraja terima kasih telah menjadi bagian dari perjalanan hidup penulis, terima kasih atas dukungan, menghibur dan membantu penulis dalam melewati sepanjang pembuatan skripsi ini dan tak pernah berhenti mendengarkan keluh kesah penulis, serta memberi apresiasi dan semangat untuk pantang menyerah dalam penulisan skripsi ini.
10. Sahabat seperjuangan Sulistia yang telah kebersamai, memberikan semangat dan dukungan selama perjalanan ini.
11. Teman seperjuangan selama perkuliahan Tiara Dwi, Wd Dian, Putri Awliya, Tiara Aulia, Regita, Indri, Daffa, Wahyu, Dimas dan Zidan serta teman-teman lainnya yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu yang selalu memberikan semangat dan dukungan satu sama lain, menjadi bagian tak terpisahkan dari perjalanan ini.
12. Adik tingkat Arya Noviardy dan Akram Fadillah atas bantuan dan semangat hingga penulis bisa menyelesaikan skripsi ini dengan baik.
13. Teman satu Angkatan 2020 yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.



14. Diri sendiri Nurul Nazla karena telah mampu berusaha keras dan mampu bertahan sampai sejauh ini, terima kasih sudah berusaha dan merayakan diri sendiri sampai titik ini, ini merupakan pencapaian yang patut dirayakan. Berbahagialah selalu dimanapun berada, perjalanan kedepan masih panjang, akan ada rintangan dan proses panjang yang akan dihadapi kedepannya. Apapun kurang dan lebihmu mari merayakan dan menerima diri sendiri.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu, kritik dan saran yang membangun sangat penulis harapkan demi perbaikan di masa yang akan datang. Semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi semua pihak yang membacanya.

Medan, 12 Juli 2024

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Nurul Nazla', written on a light-colored background.

Nurul Nazla



**PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI UNTUK  
KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai civitas akademika Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, Saya yang bertanda tangan dibawah ini,

Nama : Nurul Nazla

NPM : 2008260162

Fakultas : Kedokteran

Demi pengembangan Ilmu Pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara Hak Bebas Royalti Noneksklusif atas skripsi yang berjudul;

**“ANALISIS INTERAKSI ALFA TOKOFEROL DAN ASAM OLEAT TERHADAP ASETILKOLIN DAN ASETILKONESTERASE OTAK DENGAN ANALISIS DOKING MOLEKULER”**

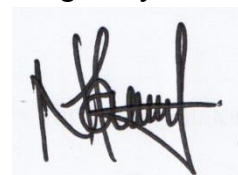
Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini, Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Medan

Pada tanggal : 12 Juli 2024

Yang menyatakan



(Nurul Nazla)

## ABSTRAK

**Pendahuluan:** Aktivitas neurotransmitter asetilkolin memegang peran krusial dalam fungsi sistem saraf pusat manusia. Penurunan kadar asetilkolin merupakan karakteristik utama pada penyakit Alzheimer, yang dipicu oleh akumulasi plak beta-amiloid dan neurofibrillary tangles dari protein tau. Penurunan ini secara signifikan berkontribusi terhadap penurunan fungsi kognitif yang teramati pada penderita Alzheimer. **Tujuan:** Untuk menentukan energi pengikatan dan konstanta penghambatan pada interaksi protein asetilkolin dan asetilkolinesterase dengan senyawa Alfa Tokoferol dan Asam Oleat. **Metode:** Analisis *in silico* menggunakan metode doking molekuler dengan *Software Autodock Tools* dan *Marvin Sketch*. Hasil analisis docking selanjutnya divisualisasikan menggunakan *Software Discovery Studio* dan *LigandScout*. **Hasil:** Energi pengikatan dan konstanta penghambatan dari asetilkolin terhadap asam oleat dan alfa tokoferol adalah -4.96 kcal/mol dan 229.99 uM dan -6,35 kcal/mol dan 22,13 uM. Energi pengikatan dan konstanta penghambatan dari asetilkolinesterase terhadap asam oleat dan alfa tokoferol adalah -5.11 kcal/mol dan 179.45 uM dan -8.35 kcal/mol dan 0.75845 uM. **Kesimpulan:** Asam oleat dan Alfa tokoferol memiliki ikatan dan dapat berinteraksi dengan protein asetilkolin dan asetilkolinesterase.

**Kata kunci:** Alzheimer, Asetilkolin, Asam Oleat, Alfa Tokoferol, Doking Molekuler

## ABSTRACT

**Introduction:** *The activity of the neurotransmitter acetylcholine plays a crucial role in the function of the human central nervous system. Decreased acetylcholine levels are a crucial characteristic of Alzheimer's disease, triggered by the accumulation of beta-amyloid plaques and neurofibrillary tangles of tau protein. This decrease significantly contributes to the decline in cognitive function observed in Alzheimer's patients. Objective: To determine the binding energy and inhibition constant on the interaction of acetylcholine and acetylcholinesterase proteins with Alpha Tocopherol and Oleic Acid compounds. Methods: In silico analysis using molecular docking method with Autodock Tools and Marvin Sketch software. Then, the results of the docking analysis were visualized using Discovery Studio and LigandScout software. Results: The binding energy and inhibition constant of acetylcholine to oleic acid and alpha-tocopherol were -4.96 kcal/mol and 229.99  $\mu$ M and -6.35 kcal/mol and 22.13  $\mu$ M, respectively. The binding energy and inhibition constant of acetylcholinesterase towards oleic acid and alpha-tocopherol were -5.11 kcal/mol and 179.45  $\mu$ M and -8.35 kcal/mol and 0.75845  $\mu$ M, respectively. Conclusion: Oleic acid and Alpha tocopherol have bonded and can interact with acetylcholine and acetylcholinesterase proteins.*

**Keywords:** *Alzheimer's, Acetylcholine, Oleic Acid, Alpha Tocopherol, Molecular Docking*

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL .....</b>	<b>i</b>
<b>LEMBAR PERSETUJUAN PEMBIMBING.....</b>	<b>ii</b>
<b>HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS .....</b>	<b>iii</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN .....</b>	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<b>KATA PENGANTAR.....</b>	<b>iv</b>
<b>PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS .....</b>	<b>viii</b>
<b>ABSTRAK .....</b>	<b>ix</b>
<b>DAFTAR ISI .....</b>	<b>xi</b>
<b>DAFTAR TABEL .....</b>	<b>xiii</b>
<b>DAFTAR GAMBAR.....</b>	<b>xiv</b>
<b>DAFTAR SINGKATAN.....</b>	<b>xv</b>
<b>BAB 1 PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.4 Tujuan Khusus .....	3
1.5 Manfaat Penelitian.....	4
<b>BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>5</b>
2.1 <i>Asetilkolin (ACh)</i> .....	5
2.2 <i>Asetilkolinesterase (AChE)</i> .....	7
2.3 <i>CNS Disease</i> .....	8
2.4 Peran ACh dan AChE ke Penyakit Alzheimer.....	9
2.5 Asam Oleat.....	11
2.6 Alfa Tokoferol.....	13
2.7 Molekuler Doking .....	15
2.9 Kerangka Konsep .....	18
2.10 Hipotesis .....	18
<b>BAB 3 METODE PENELITIAN .....</b>	<b>19</b>
3.1 Definisi Operasional.....	19
3.3 Waktu dan Tempat Penelitian.....	20
3.4 Bahan dan Alat yang digunakan .....	20
3.5 Variabel Penelitian .....	20
3.6 Sampel Penelitian.....	21
3.7 Teknik Pengumpulan Data .....	21

3.8	Analisis Data .....	21
3.9	Alur Penelitian .....	23
<b>BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>		<b>24</b>
4.1	Hasil Penelitian .....	24
4.2	Pembahasan.....	34
<b>BAB 5 KESIMPULAN .....</b>		<b>36</b>
5.1	Kesimpulan .....	36
5.2	Saran .....	36
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>		<b>37</b>
<b>LAMPIRAN .....</b>		<b>46</b>
Lampiran 1. Riwayat Hidup Penulis .....		46
Lampiran 2. Artikel publikasi .....		47

## **DAFTAR TABEL**

Table 4. 1 Struktur ligan Asam Oleat .....	24
Table 4. 2 Struktur ligan Alfa Tokoferol .....	24
Table 4. 3 Struktur ligan Donepezil .....	25
Table 4. 4 Struktur Protein Asetilkolin.....	26
Table 4. 5 Struktur Protein Asetilkolinesterase .....	26
Table 4. 6 Hasil Analisis Interaksi Antara Protein dan Ligan .....	27

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Sintesis ACh .....	5
Gambar 4. 1 (A) Visualisasi 3D Asam Oleat-ACh, (B) Visualisasi 2D Asam Oleat ACh .....	28
Gambar 4. 2 (A) Visualisasi 3D Alfa Tokoferol-ACh, (B) Visualisasi 2D Alfa Tokoferol-ACh.. .....	29
Gambar 4. 3 (A) Visualisasi 3D Asam Oleat-AChE, (B) Visualisasi 2D Asam Oleat-AChE.....	30
Gambar 4. 4 (A) Visualisasi 3D Alfa Tokoferol-AChE, (B) Visualisasi 2D Alfa Tokoferol-AChE.....	31
Gambar 4. 5 (A) Visualisasi 3D Donepezil-ACh, (B) Visualisasi 2D Donepezil-ACh .....	32
Gambar 4. 6 (A) Visualisasi 3D Donepezil-AChE, (B) Visualisasi 2D Donepezil-AChE.....	33



## **DAFTAR SINGKATAN**

ACh	: Asetilkolin
AChE	: Asetilkolinesterase
SSP	: Sistem saraf pusat
EP	: Energi pengikatan
KP	: Konstanta penghambatan
TYR	: Tirosin
LEU	: Leusin
VAL	: Valin
ARG	: Arginin
SER	: Serin
CYS	: Sistein
THR	: Treonin
GLN	: Glutamin
GLY	: Glisin
HIS	: Histidin
TRP	: Triptofan

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Penyakit Alzheimer adalah gangguan neurodegeneratif progresif yang paling umum menyebabkan demensia. Penyakit ini mengakibatkan kerusakan pada sel-sel otak yang menyebabkan penurunan kemampuan kognitif, seperti ingatan, berpikir, dan berperilaku<sup>1</sup>. Kondisi tersebut mempengaruhi sekitar 10% dari mereka yang berusia 65 tahun ke atas di seluruh dunia<sup>2</sup>. Sedangkan di Indonesia kasus Alzheimer diperkirakan sebesar 1,2 juta kasus pada tahun 2015, dan meningkat sekitar 1.894.000 kasus pada tahun 2030 dan akan terus berlanjut menjadi 3.980.000 pada tahun 2050<sup>3</sup>.

Penyakit Alzheimer berkaitan dengan penurunan kadar asetilkolin yang disebabkan oleh plak amiloid dan kekusutan protein tau, yang merupakan ciri khas penyakit Alzheimer<sup>45</sup>. Hal ini kemudian berkontribusi pada penurunan kognitif dan perubahan perilaku yang terlihat pada penderita penyakit Alzheimer<sup>6</sup>. Selain itu juga muncul gejala seperti kehilangan ingatan, penurunan kognitif, disorientasi, kesulitan berbicara, dan kelainan suasana hati dan perilaku<sup>7</sup>.

Hubungan antara asetilkolin (ACh), asetilkolinesterase (AChE) dan neurogenesis merupakan subjek yang sangat kompleks dan menarik dalam ranah neurobiologi<sup>8</sup>. Asetilkolin yang merupakan neurotransmitter, memiliki peran yang sangat penting dalam mendorong neurogenesis dengan memicu proliferasi dan diferensiasi sel punca saraf, terutama melalui interaksinya dengan reseptor nikotinik. Hal ini bermanifestasi di berbagai wilayah otak, terutama hipokampus, yang merupakan bagian integral dari proses pembelajaran dan memori<sup>9</sup>. Selain itu, ACh berkontribusi pada kelangsungan hidup neuron baru dengan melindunginya dari kematian sel terprogram atau *apoptosis*. Pengaruh regulasi ACh pada neurogenesis terlihat dengan sub tipe reseptor ACh yang berbeda menunjukkan efek yang berbeda-beda khususnya, aktivasi reseptor nikotinat  $\alpha 7$  menunjukkan tingkat efektifitas atau keberhasilan tertentu<sup>10</sup>.

Enzim AChE berperan penting dalam mengatur tingkat ACh dengan mendegradasinya. Ini menciptakan kontrol yang kompleks terhadap sinyal dan fungsi saraf<sup>11</sup>. Dampak AChE terhadap neurogenesis melibatkan banyak aspek.

Penelitian menunjukkan bahwa penghambatan AChE dengan kadar sedang dapat meningkatkan neurogenesis melalui perpanjangan sinyal ACh<sup>9,12,13</sup>. Namun, penghambatan AChE yang berlebihan dapat berakibat merusak, menyebabkan stimulasi berlebihan dari reseptor ACh dapat mengganggu aktivitas neuron<sup>14</sup>. Faktor-faktor tambahan yang memperumit hubungan antara ACh, AChE dan neurogenesis misalnya peradangan yang terjadi pada saraf merupakan faktor tambahan yang mempengaruhi ekspresi dan aktivitas AChE dan menghambat neurogenesis<sup>12,15</sup>. Selain itu, interaksi kompleks antara ACh, AChE, dan neurogenesis dipengaruhi oleh usia dan penyakit. Ada penurunan alami pada kadar ACh dan aktivitas AChE yang terkait dengan penuaan, bersamaan dengan efeknya pada penyakit neurodegeneratif seperti penyakit Alzheimer, yang menunjukkan adanya korelasi antara sistem ACh, AChE dan penurunan kognitif yang berkaitan dengan usia<sup>12,16</sup>.

Pada ACh, penurunan atau kelainannya di dalam tubuh dapat mengakibatkan disfungsi transmisi saraf. ACh berperan sebagai neurotransmitter utama dalam sistem saraf, khususnya dalam transmisi impuls saraf neuromuskuler. Jika terjadi penurunan dalam kadar asetilkolin, ini dapat menyebabkan gangguan dalam komunikasi antar sel saraf dan otot<sup>17</sup>.

Asam oleat dapat merangsang neurogenesis, dengan mengaktifkan reseptor otak tertentu yang memfasilitasi proliferasi neuron baru<sup>18</sup>. Hal ini tidak hanya meningkatkan fungsi kognitif dan memori, tetapi juga memberikan peluang baru untuk pemrosesan informasi<sup>19</sup>. Selain itu, asam oleat bertindak sebagai pelindung terhadap risiko neurodegeneratif, menunjukkan karakteristik anti-inflamasi yang dapat meringankan peradangan otak yang persisten, sehingga melindungi terhadap kerusakan kognitif<sup>20</sup>. Berdasarkan penelitian sebelumnya dilaporkan bahwa asam oleat berperan dalam meningkatkan fungsi kognitif, termasuk pembelajaran, memori, dan kemampuan kognitif secara keseluruhan<sup>21</sup>. Selain itu, penelitian tertentu menunjukkan kemungkinan korelasi antara asam oleat dan pengendalian suasana hati, yang menunjukkan dampak pada tingkat neurotransmitter di otak<sup>22-24</sup>

Alfa tokoferol juga dikenal sebagai vitamin E, muncul sebagai antioksidan kuat pada tahap alternatif. Otak berperan penting dalam menangkal radikal bebas, melindungi neuron dari kerusakan oksidatif, dan menjaga fungsi otak tetap optimal<sup>25</sup>. Selain sifat antioksidannya, alfa tokoferol berperan dalam menjaga

struktur membran sel, terutama yang terdapat pada neuron. Hal ini penting untuk memastikan fungsi normal dan transmisi sinyal pada sistem saraf. Alfa tokoferol, mirip dengan asam oleat, berpotensi meningkatkan memori dan fungsi kognitif dengan melindungi neuron dan meningkatkan interaksi sel otak<sup>26</sup>. Selain itu, alfa tokoferol meningkatkan kesehatan otak dengan mereplikasi efek anti-inflamasi asam oleat, yang mungkin melindungi terhadap penyakit neurodegenerative<sup>27</sup>. Alfa tokoferol banyak terdapat pada kacang-kacangan dan biji-bijian seperti almond, biji bunga matahari, hazelnut dan minyak zaitun<sup>28,29</sup>.

Dengan memanfaatkan teknik doking molekuler, penelitian ini bertujuan mengungkap wawasan baru mengenai efek alfa tokoferol dan asam oleat terhadap protein ACh dan AChE, yang berperan dalam memodulasi proses molekuler. Pemahaman ini dapat memfasilitasi pengembangan intervensi nutrisi spesifik atau pendekatan terapeutik, yang pada akhirnya meningkatkan kesehatan otak dan mengurangi kemungkinan penyakit neurologis terkait dengan ketidakseimbangan dalam sistem kolinergik. Temuan penelitian ini berpotensi menutup kesenjangan antara pola makan dan ilmu saraf, memberikan strategi baru untuk melindungi fungsi kognitif dan mengatasi penurunan kognitif.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Rumusan masalah penelitian ini adalah bagaimanakah interaksi antara alfa tokoferol dan asam oleat dengan protein asetilkolin dan asetilkolinesterase?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

Tujuan penelitian ini adalah untuk menganalisis interaksi molekuler antara alfa tokoferol dan asam oleat dengan protein asetilkolin (ACh) dan asetilkolinesterase (AChE) dalam kerangka studi doking molekuler.

## **1.4 Tujuan Khusus**

- 1) Menganalisis energi pengikatan dan konstanta penghambatan dari interaksi molekuler alfa tokoferol dengan protein ACh dan AChE dengan doking molekuler.

- 2) Menganalisis energi pengikatan dan konstanta penghambatan dari interaksi molekuler asam oleat dengan protein ACh dan AChE dengan docking molekuler.
- 3) Menganalisis situs aktif dan ikatan hydrogen antara senyawa alfa tokoferol dan asam oleat terhadap protein asetilkolin dan asetilkolinesterase.

### **1.5 Manfaat Penelitian**

Manfaat dari penelitian ini adalah menyediakan informasi mengenai zat aktif alfa tokoferol dan asam oleat yang paling efektif berikatan dengan enzim ACh dan AChE, membuka peluang untuk penelitian lebih lanjut guna mengisolasi kandidat senyawa-senyawa tersebut.

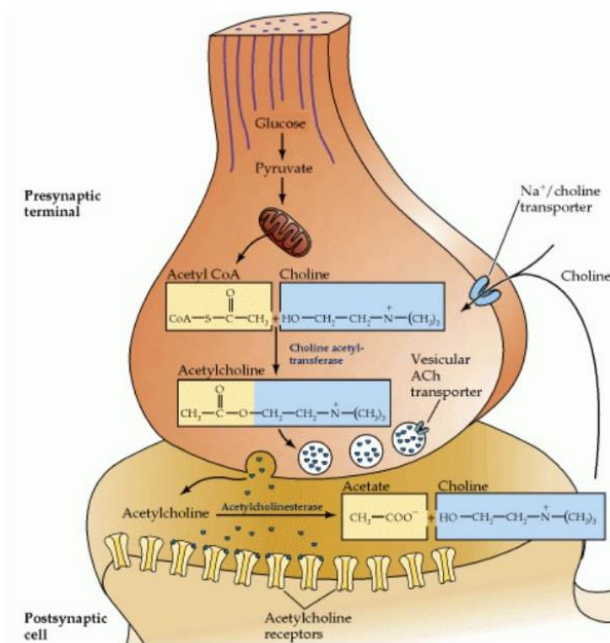
## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Asetilkolin (ACh)

##### a. Sintesis Asetilkolin (ACh)

Asetilkolin disintesis di terminal saraf dari asetil koenzim A (asetil KoA yang disintesis dari glukosa) dan kolin dalam reaksi yang dikatalisis oleh kolin asetiltransferase (CAT)<sup>30</sup>. Kehadiran CAT di neuron sangat menunjukkan bahwa ACh digunakan sebagai salah satu pemencarnya. Kolin hadir dalam plasma pada konsentrasi sekitar 10 nM dan di ambil oleh neuron kolinergik oleh transporter  $\text{Na}^+$ / kolin afinitas tinggi. Sekitar 10.000 molekul ACh dimasukkan ke dalam setiap vesikel oleh transporter ACh vesicular<sup>31</sup>



Gambar 2. 1 Sintesis ACh<sup>31</sup>

Keterangan gambar 1. Metabolisme asetilkolin di terminal saraf kolinergik. Sintesis asetilkolin dari kolin dan asetil KoA memerlukan kolin asetiltransferase. Asetil KoA berasal dari piruvat yang dihasilkan melalui glikolisis, sedangkan kolin diangkut ke terminal melalui transporter yang bergantung pada  $\text{Na}^+$ . Setelah dilepaskan, asetilkolin dengan cepat dimetabolisme oleh asetilkolinesterase dan kolin diangkut kembali ke terminal<sup>31</sup>.

Asetilkolin (ACh) adalah neurotransmitter penting dalam jaringan komunikasi kompleks di sistem saraf. Asetilkolin (ACh), diidentifikasi sebagai neurotransmitter pertama dimana dalam hal ini berfungsi sebagai pembawa pesan kimia yang mengkoordinasikan berbagai proses fisiologis penting yang diperlukan untuk fungsi manusia<sup>14</sup>. Peran kompleks yang dimainkan dalam kontraksi otot, memori, dan kontrol sistem saraf otonom menyoroti pentingnya menjaga keseimbangan transmisi saraf. Asetilkolin (ACh) disintesis melalui kombinasi asetil koenzim A dengan kolin, keduanya merupakan molekul yang sangat kecil<sup>32</sup>.

ACh disintesis di terminal saraf, berkat pengaruh katalitik kolin asetiltransferase (CAT). Transmisi sinyal otak selanjutnya difasilitasi oleh kombinasi asetil koenzim A dan kolin, yang memulai proses ini. Ketika distimulasi, asetilkolin (ACh) dilepaskan dari terminal saraf ke celah sinaptik, berfungsi sebagai neurotransmitter. Aktivitas zat dipengaruhi oleh dua kategori reseptor utama: reseptor nikotinik dan muskarinik. Reseptor nikotinik, yang responsif terhadap nikotin, sebagian besar terletak di otot rangka, sedangkan reseptor muskarinik, yang diaktifkan oleh muskarin, tersebar di berbagai jaringan dan organ<sup>33,34</sup>.

Pada sambungan neuromuskular, asetilkolin (ACh) memainkan peran penting dalam jalur sinyal, memungkinkan lewatnya impuls dari neuron motorik ke otot rangka dan mengkoordinasikan kontraksi otot. Selain keterlibatannya dalam sistem saraf tepi, asetilkolin (ACh) memainkan peran penting dalam parasimpatis sistem saraf otonom. Ini bertanggung jawab untuk mengatur aktivitas seperti pencernaan dan mengubah detak jantung. Selain itu, partisipasinya dalam proses kognitif, termasuk memori dan pembelajaran dalam sistem saraf pusat<sup>35</sup>.

Enzim asetilkolinesterase (AChE) berperan penting dalam pemecahan asetilkolin di celah sinaptik. Penguraian ACh secara enzimatis menjamin penghentian segera sinyalnya, mencegah rangsangan yang tidak terputus<sup>36</sup>. Signifikansi farmakologis asetilkolin (ACh) meluas ke pembuatan obat yang secara khusus menargetkan sistem kolinergik. Inhibitor asetilkolinesterase digunakan dalam pengobatan penyakit seperti penyakit Alzheimer. Adanya kelainan pada tingkat ACh atau disfungsi pada reseptornya menyoroti pentingnya



menjaga keseimbangan yang tepat untuk berfungsinya sistem saraf secara optimal<sup>37</sup>.

## 2.2 *Asetilkolinesterase (AChE)*

Asetilkolinesterase (AChE) adalah enzim penting yang memainkan peran penting dalam mengatur neurotransmisi dalam sistem saraf. AChE, anggota keluarga kolinesterase, memainkan peran khusus dalam mengatur neurotransmitter asetilkolin (ACh), memastikan efek sinyalnya dihentikan secara tepat<sup>38</sup>. AChE adalah komponen penting dalam transmisi otak dan bertanggung jawab untuk menjaga keseimbangan antara stimulasi dan penghambatan. Hal ini, mempengaruhi fungsi sinapsis kolinergik. AChE menunjukkan struktur glikoprotein dan sebagian besar ditemukan di sinapsis kolinergik, dengan jumlah yang signifikan di sambungan neuromuskular dan terminal saraf kolinergik<sup>39,40</sup>.

Peran utama AChE dengan cepat memecah asetilkolin melalui hidrolisis, yang sangat penting untuk mengakhiri aktivitas neurotransmitter. Kemampuan katalitik enzim ini sebagai penguraian ACh menjadi asetat dan kolin, dengan cepat mengembalikan sinapsis ke kondisi semula. Waktu yang tepat dari aktivitas AChE sangat penting untuk mencegah rangsangan berlebihan dan memastikan waktu transmisi sinaptik yang tepat<sup>41</sup>.

Mekanisme katalitik AChE adalah proses yang sangat terkoordinasi yang terjadi di situs aktifnya, dengan residu serin memainkan peran penting. Enzim mengalami interaksi sementara dengan asetilkolin, mengakibatkan pemisahan gugus asetil dan selanjutnya pembebasan kolin. Prosedur yang terkoordinasi dengan baik tidak hanya menunjukkan kerja enzim dengan menekankan efektivitas AChE dalam mengatur transmisi saraf dengan cepat. Dalam kerangka transmisi saraf yang lebih luas, AChE berfungsi sebagai modulator molekuler, yang secara tepat menyesuaikan dampak ACh di dalam sinapsis<sup>42</sup>.

Fungsi regulasi memainkan peran penting dalam membatasi stimulasi berkepanjangan, yang penting untuk menjaga keseimbangan dinamis dalam transmisi saraf. Selain fungsi fisiologisnya, AChE mempunyai kepentingan pengobatan yang cukup besar<sup>43</sup>. Inhibitor AChE digunakan dalam pengobatan terapeutik, yaitu pada penyakit yang disebabkan oleh kurangnya atau tidak

berfungsinya ACh, seperti penyakit Alzheimer. Dalam kasus seperti ini, penggunaan penghambat AChE meningkatkan kadar asetilkolin (ACh), sehingga dapat mengimbangi kekurangan yang mendasarinya dan memperbaiki gejala<sup>44</sup>.

Aktivitas AChE diatur melalui berbagai metode, termasuk perubahan pasca-translasi dan interaksi dengan protein pengatur. Kontrol enzim yang ekstensif memungkinkannya menyesuaikan aktivitasnya sesuai dengan kebutuhan individu dalam berbagai situasi fisiologis, sehingga meningkatkan kompleksitas perannya dalam regulasi otak<sup>45</sup>. Berbagai penyakit neurologis berhubungan dengan disregulasi AChE. Penghambatan yang berlebihan dapat menyebabkan penumpukan ACh, menyebabkan hiperstimulasi dan kemungkinan toksisitas, sedangkan penurunan aktivitas dapat menyebabkan efek ACh yang berkepanjangan<sup>9</sup>.

### **2.3 CNS Disease**

Penyakit SSP mengacu pada berbagai kondisi yang mempengaruhi otak dan sumsum tulang belakang, yang secara signifikan berdampak pada fungsi kognitif dan fisik. Penyakit SSP, yang mencakup masalah neurodegeneratif dan gangguan inflamasi, menimbulkan kesulitan besar dalam hal diagnosis dan pengobatan. Untuk memahami kerumitan penyakit-penyakit ini, kita harus menyelidiki berbagai penyebab, gambaran klinis, dan interaksi kompleks antara variabel genetik, lingkungan, dan gaya hidup yang berkontribusi terhadap perkembangan dan kemajuan penyakit-penyakit tersebut<sup>46</sup>.

Gangguan kognitif dan neurodegeneratif mengacu pada kondisi yang mempengaruhi sistem saraf pusat (SSP) yang biasanya mengakibatkan defisit kognitif dan degenerasi saraf<sup>47</sup>. Penyakit Alzheimer, yang ditandai dengan penurunan daya ingat dan kemampuan kognitif secara bertahap, merupakan contoh yang patut diperhatikan<sup>48,49</sup>.

Perkembangan penyakit neurodegeneratif sering kali dipengaruhi oleh faktor yang berkaitan dengan usia, kecenderungan genetik, paparan lingkungan, dan pilihan gaya hidup dapat memengaruhi kerentanan seseorang terhadap kondisi sistem saraf pusat tertentu<sup>50</sup>. Gangguan sistem saraf pusat (SSP) muncul dengan berbagai gejala, termasuk penurunan kognitif, disfungsi motorik, dan kelainan sensorik<sup>51</sup>. Diagnosis yang akurat sering kali memerlukan perpaduan evaluasi

klinis, pemeriksaan neuroimaging, dan analisis laboratorium. Teknologi pencitraan, seperti MRI dan PET, memainkan peran penting dalam diagnosis dini dan akurat, sehingga memungkinkan strategi pengobatan yang disesuaikan. Pendekatan pengobatan untuk penyakit sistem saraf pusat (SSP) menunjukkan keragaman yang signifikan, bergantung pada penyakit tertentu yang ditangani. Intervensi farmakologis, terapi rehabilitasi, dan prosedur pembedahan dapat digunakan, seringkali bersamaan. Namun demikian, pengembangan teknik terapi yang berhasil terhambat oleh masalah seperti terbatasnya sifat penghalang darah-otak, terbatasnya kemampuan regenerasi jaringan saraf, dan sifat multifaktorial dari banyak kelainan<sup>52-55</sup>.

Penelitian ilmu saraf saat ini terus mengungkap kompleksitas gangguan yang mempengaruhi sistem saraf pusat. Inisiatif ilmiah mencakup eksplorasi calon biomarker untuk diagnosis dini dan penyelidikan target terapi baru, dengan tujuan meningkatkan pemahaman kita dan mengembangkan intervensi dini<sup>52</sup>. Munculnya pengobatan presisi, teknik terapi individual, dan strategi neuroprotektif memiliki potensi besar untuk terapi penyakit SSP di masa depan.

Bidang SSP sangat luas dan rumit, mencakup berbagai proses patogenik dan manifestasi klinis. Mendapatkan wawasan tentang penyebab mendasar dari penyakit-penyakit ini, meningkatkan kemampuan untuk mendiagnosisnya, dan menciptakan pengobatan yang spesifik merupakan elemen penting dalam upaya mengurangi dampak gangguan SSP pada individu dan masyarakat. Seiring dengan kemajuan penyelidikan ilmiah, harapannya adalah bahwa upaya-upaya ini akan menghasilkan kemajuan yang signifikan dalam perawatan medis, peningkatan kesejahteraan bagi orang-orang yang terkena dampak, dan pada akhirnya, pemahaman yang lebih mendalam tentang kompleksitas sistem saraf pusat manusia.

#### **2.4 Peran ACh dan AChE ke Penyakit Alzheimer**

Interaksi kompleks antara asetilkolin (ACh) dan asetilkolinesterase (AChE) di sistem saraf pusat (SSP) sangat penting untuk menjaga keseimbangan zat kimia saraf dan mengatur aktivitas fisiologis yang berbeda<sup>9,14</sup>. Gangguan pada keseimbangan ini telah dikaitkan dengan patogenesis berbagai gangguan sistem

saraf pusat (SSP). Memperoleh pemahaman komprehensif tentang fungsi rumit ACh dan AChE pada berbagai penyakit memberikan wawasan yang berguna mengenai pendekatan terapeutik di masa depan dan menyoroti pentingnya hal tersebut dalam menjaga kesejahteraan neurologis<sup>12</sup>.

Asetilkolin (ACh) memainkan peran penting sebagai neurotransmitter dalam sistem saraf pusat (SSP), berkontribusi terhadap berbagai proses kognitif, pembentukan memori, dan kontrol motorik<sup>14</sup>. Penyakit neurodegeneratif seperti Alzheimer menunjukkan penurunan aktivitas kolinergik, yang mengakibatkan penurunan fungsi kognitif<sup>56</sup>. Fungsi asetilkolin (ACh) dalam mengatur transmisi dan plastisitas sinaptik menyoroti pentingnya asetilkolin (ACh) dalam banyak penyakit neurologis, menjadikannya fokus utama untuk penelitian dan kemajuan pengobatan<sup>14</sup>.

Efek dari disregulasi kadar ACh pada penyakit seperti Alzheimer sangatlah signifikan. Penurunan transmisi kolinergik pada individu dengan penyakit Alzheimer dikaitkan dengan penurunan kognitif. Memahami mekanisme di balik perubahan kadar ACh menawarkan kemungkinan tindakan untuk mengurangi gejala dan memperlambat perkembangan penyakit<sup>9,10</sup>.

Asetilkolinesterase (AChE), sebagai enzim yang bertanggung jawab atas pemecahan asetilkolin (ACh), memainkan fungsi penting dalam regulasi sinyal kolinergik. Penyakit neurodegeneratif menunjukkan peningkatan aktivitas AChE, yang memperburuk penurunan kadar ACh. Peningkatan aktivitas asetilkolinesterase (AChE) menyebabkan peningkatan degradasi asetilkolin (ACh), yang pada gilirannya berdampak negatif terhadap transmisi saraf. Dalam konteks penyakit Alzheimer, para peneliti telah menyelidiki penggunaan inhibitor asetilkolinesterase (AChE) sebagai pendekatan terapeutik untuk melawan penurunan kognitif. Tujuannya adalah untuk menjaga kadar asetilkolin (ACh) di otak<sup>9,57,58</sup>.

Penyakit Alzheimer terutama mempengaruhi sistem kolinergik dan ditandai dengan adanya plak amiloid dan kekusutan neurofibrillary. Adanya defisiensi kolinergik di area tertentu di otak dikaitkan dengan penurunan fungsi kognitif, yang menekankan pentingnya asetilkolin (ACh) dalam memori dan pembelajaran. Metode farmakologis yang berfokus pada asetilkolinesterase (AChE), seperti

Donepezil, Tacrine, dan Rivastigmine, bertujuan untuk meningkatkan transmisi sinyal kolinergik dan mengurangi gejala kognitif<sup>59</sup>.

Potensi inhibitor AChE dalam memperbaiki gejala motorik telah dipelajari, menyoroti hubungan rumit antara ACh dan neurotransmitter lain pada penyakit pada sistem saraf pusat. Asetilkolin (ACh) dan asetilkolinesterase (AChE) sebagai kontributor penting terhadap gangguan sistem saraf pusat (SSP) telah merangsang pengembangan pendekatan pengobatan baru<sup>60-62</sup>

Fungsi asetilkolin (ACh) dan asetilkolinesterase (AChE) pada penyakit sistem saraf pusat (SSP) sangatlah kompleks, melibatkan kontrol normal dan gangguan abnormal. Interaksi antara komponen-komponen ini mempengaruhi perkembangan dan ekspresi penyakit neurologi, sehingga menjadi peluang untuk pendekatan terapeutik. Seiring dengan kemajuan ilmiah dalam mengungkap seluk-beluk sistem kolinergik, terdapat potensi untuk memperoleh pemahaman yang lebih mendalam tentang peran asetilkolin (ACh) dan asetilkolinesterase (AChE) pada penyakit sistem saraf pusat (SSP)<sup>67</sup>.

## 2.5 Asam Oleat

Asam oleat, asam lemak omega-9 tak jenuh tunggal, memainkan peran penting sebagai komponen dasar dalam bidang lipid dan biokimia. Menjadi bagian dari keluarga asam lemak, penting bagi fisiologi dan nutrisi manusia. Memperoleh pengetahuan tentang komposisi, asal usul, penguraian, dan fungsi biologis asam oleat memberikan pemahaman tentang pengaruh terhadap keterlibatannya dalam beberapa mekanisme biokimia. Asam oleat, dengan rumus molekul  $C_{18}H_{34}O_2$ , diklasifikasikan sebagai lemak tak jenuh tunggal, dibedakan berdasarkan ikatan rangkap soliter dalam rantai hidrokarbonnya<sup>63,64</sup>.

Asam oleat tergolong asam lemak omega-9 karena memiliki ikatan rangkap pada karbon kesembilan dari ujung omega. Struktur yang tidak biasa dari zat ini memberikan karakteristik spesifik yang mempengaruhi perilakunya dalam sistem biologis dan fungsinya dalam metabolisme lipid. Asam oleat, komponen umum lipid makanan, banyak ditemukan di berbagai sumber makanan, seperti minyak zaitun<sup>65</sup>. Sumber tambahannya termasuk kacang-kacangan, biji-bijian, alpukat, dan lemak hewani tertentu. Adanya zat ini ke dalam makanan dikaitkan dengan

potensi manfaat bagi kesehatan seseorang, seperti meningkatkan kesejahteraan kardiovaskular dan mengatur peradangan<sup>66</sup>.

Setelah dikonsumsi, asam oleat dimetabolisme di dalam tubuh dan memainkan peran penting dalam pembangunan dan fungsi sel<sup>67</sup>. Asam oleat memiliki peran penting dalam menjaga integritas dan fluiditas membran sel sebagai penyusun utama fosfolipid. Selain itu berfungsi sebagai prekursor molekul bioaktif yang berperan dalam mengatur peradangan. Asam oleat berperan dalam metabolisme energi dengan berperan sebagai substrat sintesis ATP dan mempengaruhi sensitivitas insulin<sup>68</sup>.

Penelitian menunjukkan bahwa asam oleat berperan dalam kesehatan jantung dengan berkontribusi terhadap profil lipid yang bermanfaat, yang dikaitkan dengan rendahnya risiko penyakit kardiovaskular<sup>69-71</sup>. Selain itu, asam oleat menunjukkan karakteristik anti-inflamasi, yang dapat membantu meringankan masalah yang berhubungan dengan peradangan. Keberagaman signifikan dalam mempertahankan homeostasis lebih jauh ditekankan oleh dampaknya terhadap ekspresi gen dan jaringan sinyal seluler<sup>72,73</sup>.

Asam oleat memiliki beragam peran dalam interaksi kompleks proses biokimia, mulai dari sumber makanan hingga keterlibatannya dalam struktur sel, metabolisme, dan fungsi fisiologis<sup>73</sup>. Pengaruh asam oleat pada aktivitas asetilkolinesterase telah dipelajari dalam berbagai konteks

- 1) Modulasi aktivitas enzim: asam lemak, termasuk asam oleat telah terbukti memodulasi aktivitas berbagai enzim. Meskipun beberapa penelitian menunjukkan bahwa asam oleat dapat meningkatkan aktivitas asetilkolinesterase, penelitian lain menunjukkan efek penghambatan. Mekanisme pasti yang mendasar efek ini masih belum jelas dan mungkin bergantung pada faktor-faktor seperti konsentrasi, durasi paparan dan kondisi percobaan<sup>59</sup>.
- 2) Regulasi jalur sinyal: asam oleat dapat mempengaruhi jalur sinyal yang terlibat dalam fungsi saraf dan kelangsungan hidup. Jalur ini secara tidak langsung dapat mempengaruhi aktivitas asetilkolinesterase<sup>62</sup>.

## 2.6 Alfa Tokoferol

Alfa-tokoferol, juga disebut sebagai vitamin E, adalah antioksidan kuat yang larut dalam lemak dan berperan penting dalam menjaga struktur sel dan melindungi tubuh dari kerusakan akibat stres oksidatif. Nutrisi penting ini diklasifikasikan sebagai tokoferol dan memiliki beragam efek yang lebih dari sekadar antioksidan. Tindakan ini mencakup modulasi imunologi, regulasi ekspresi gen, dan meningkatkan kesehatan neurologis. Pemeriksaan mendalam terhadap alfa-tokoferol mencakup komposisi molekuler, sumber makanan, proses metabolisme, fungsi fisiologis, dan pengaruh vitamin E yang lebih luas terhadap kesejahteraan manusia<sup>74,75</sup>.

Alfa-tokoferol, anggota kelompok vitamin E, dibedakan berdasarkan cincin kromanol dan ekor fitilnya. Struktur rumit molekul ini menjadi dasar aktivitas antioksidannya. Alfa-tokoferol, dari semua jenis vitamin E lainnya, dikenal mudah diserap oleh tubuh dan merupakan bentuk paling umum yang ditemukan di jaringan manusia. Alfa-tokoferol sebagian besar diperoleh dari asupan makanan, dengan sumber utama adalah kacang-kacangan, biji-bijian, minyak sayur, dan sayuran berdaun hijau. Vitamin E diserap di usus kecil melalui mekanisme penyerapan lemak. Efisiensi penyerapan bergantung pada keberadaan lipid makanan dan kesehatan saluran pencernaan<sup>74</sup>.

Peran utama alfa-tokoferol adalah bertindak sebagai antioksidan kuat, melindungi struktur sel dari kerusakan yang disebabkan oleh spesies oksigen reaktif. Ia berfungsi sebagai pemulung lipofilik, menghambat oksidasi lipid pada membran sel. Fungsi perlingkungannya juga mencakup pengurangan penyakit yang berhubungan dengan stres oksidatif dan pemeliharaan integritas unsur-unsur seluler yang penting. Setelah diserap, alfa-tokoferol diintegrasikan ke dalam kilomikron dan dibawa ke hati. Hati memiliki fungsi penting dalam merangkum vitamin E dalam lipoprotein untuk sirkulasi luas ke seluruh tubuh. Interaksi rumit antara berbagai jenis vitamin E mempengaruhi seberapa mudahnya diserap oleh tubuh dan disimpan dalam jaringan. Di antara jenis-jenis ini, alfa tokoferol memiliki keunggulan yang jelas dalam hal penyerapan dan retensi<sup>74,76</sup>.

Selain kemampuan antioksidannya, alfa tokoferol terlibat dalam proses fisiologis lainnya. Ini mengatur fungsi kekebalan tubuh dengan mempengaruhi



perilaku sel-sel kekebalan tubuh dan meningkatkan kemampuan tubuh untuk bertahan melawan mikroorganisme berbahaya. Selain itu, vitamin E terlibat dalam regulasi ekspresi gen, jalur sinyal sel, dan pemeliharaan kesehatan saraf. Efek neuroprotektif dari zat ini sangat menarik, karena penelitian menunjukkan kemungkinan manfaatnya pada penyakit seperti penyakit Alzheimer<sup>74</sup>.

Efek alfa tokoferol terhadap aktivitas asetilkolinesterase (AChE) telah dipelajari dalam konteks potensi sifat neuroprotektif dan perannya dalam menjaga fungsi kognitif secara keseluruhan.

- 1) Neuroprotektif: alfa tokoferol sebagai neuroprotektif karena sifat antioksidannya. Stress oksidatif dapat menyebabkan penyakit neurodegenerative dengan merusak sel saraf dan mengganggu system neurotransmitter, termasuk sinyal asetilkolin. Dengan menangkal radikal bebas dan mengurangi kerusakan oksidatif, alfa tokoferol secara tidak langsung dapat membantu menjaga aktivitas asetilkolinesterase dan menjaga kadar asetilkolin di otak<sup>77</sup>
- 2) Efek anti-inflamasi: selain sifat antioksidannya, alfa tokoferol menunjukkan efek anti-inflamasi. Peradangan kronis diakibatkan dengan degenerasi saraf dan penurunan kognitif. Dengan mengurangi peradangan, alfa tokoferol dapat melindungi terhadap kerusakan saraf dan mendukung system neurotransmitter, termasuk asetilkolin<sup>78</sup>
- 3) Bukti eksperimental: Beberapa penelitian telah menyelidiki efek suplementasi alfa tokoferol pada fungsi kognitif dan penyakit neurodegeneratif, meskipun dengan hasil yang beragam. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Lilha Lee yaitu efek suplementasi vitamin E terhadap aktivitas asetilkolinesterase otak pada tikus yang diinduksi skopolamin, secara signifikan aktivitas asetilkolinesterase otak sangat berkurang setelah di injeksi skopolamin. Setelah dilakukan pemberian suplementasi vitamin E dalam makanan secara signifikan dapat meningkatkan penurunan aktivitas asetilkolinesterase otak hingga mencapai tingkat pada kelompok yang tidak diinduksi skopolamin. Suplementasi vitamin E berguna dalam menjaga aktivitas

asetilkolinesterase otak sampai tingkat normal pada kondisi tikus demensia melalui pemberian skopolamin<sup>79</sup>.

## 2.7 Molekuler Doking

Doking molekuler adalah metode komputasi penting yang digunakan dalam biologi struktural dan pengembangan obat. Hal ini memungkinkan studi tentang interaksi antara molekul besar (seperti protein atau asam nukleat) dan molekul kecil<sup>80</sup>.

Doking molekuler didasarkan pada konsep interaksi ligan-reseptor. Ligan, berupa bahan kimia kecil atau obat potensial, ditempatkan pada tempat pengikatan reseptor, makromolekul biologis seperti protein. Algoritme komputasi menilai keselarasan spasial dan karakteristik energi ligan di dalam kantong pengikat, memperkirakan bentuk pengikatan yang paling menguntungkan. Proses doking molekuler diatur oleh berbagai algoritma dan pendekatan. Metodologi untuk doking bervariasi dari doking benda tegar, yang mengasumsikan tidak ada fleksibilitas dalam ligan atau reseptor, hingga metode yang lebih canggih seperti doking fleksibel dan doking yang diinduksi, yang mempertimbangkan perubahan konformasi dalam biomolekul selama interaksi. Fungsi penilaian sangat penting dalam mengevaluasi keakuratan proyeksi postur pengikatan dengan mempertimbangkan elemen-elemen termasuk gaya *van der Waals*, interaksi elektrostatik, dan ikatan hidrogen<sup>81,82</sup>.

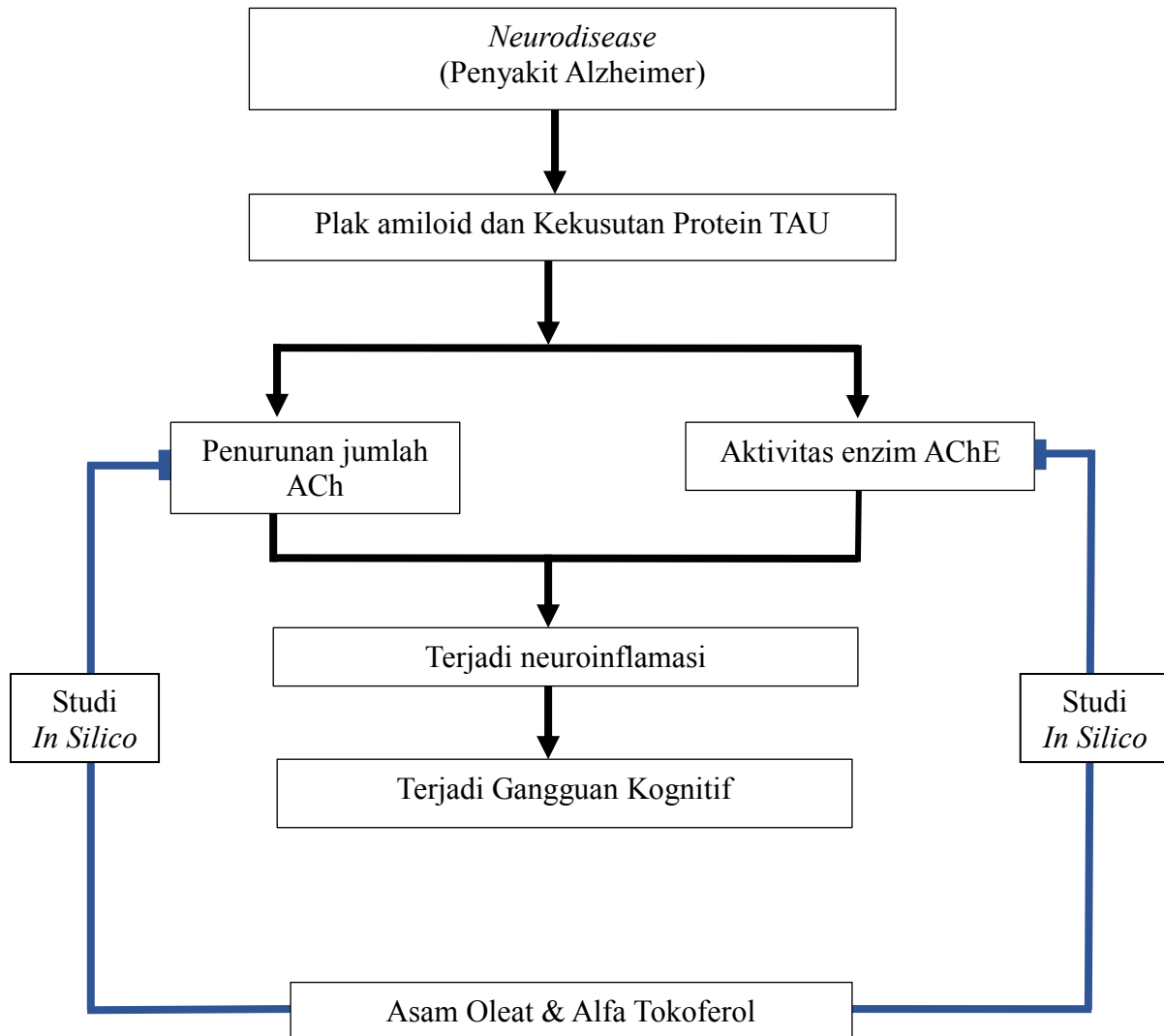
Doking molekuler memainkan peran penting dalam proses penemuan dan pengembangan obat. Ini membantu peneliti dalam menentukan kandidat obat yang mungkin dengan memperkirakan kemampuan mereka untuk menempel pada protein target dengan afinitas dan spesifisitas tertentu. Skrining virtual, sebuah pendekatan komputasi yang menggunakan doking molekuler, memungkinkan penilaian yang efisien terhadap perpustakaan senyawa yang luas, menyederhanakan proses pengembangan obat dan meminimalkan biaya eksperimen. Doking molekuler memainkan peran penting dalam biologi struktural, selain penerapannya dalam pengembangan obat. Hal ini membantu untuk memperjelas hubungan antara struktur dan aktivitas biomolekul, mengungkap bagaimana mereka mengikat bersama dan mengantisipasi bagaimana mutasi akan mempengaruhi interaksi antara ligan dan reseptor. Pengamatan ini

meningkatkan pemahaman kita tentang mekanisme seluler dan membantu pengembangan tes untuk memverifikasi perkiraan komputer<sup>81,83,84</sup>.

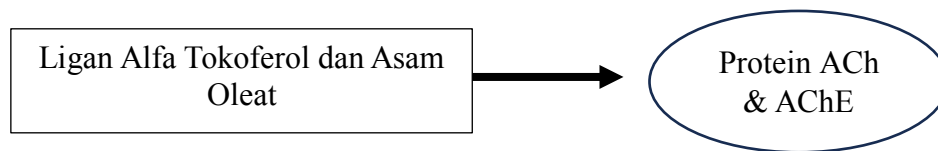
Meskipun penambatan molekuler adalah teknik yang efektif, teknik ini disertai dengan hambatan dan keterbatasan yang melekat. Keakuratan hasil bergantung pada kualitas struktur eksperimental yang dapat diakses, dan kesulitan muncul saat bekerja dengan ligan atau reseptor yang dapat beradaptasi. Selain itu, memperkirakan secara tepat afinitas pengikatan masih merupakan upaya yang sangat rumit, dan kehati-hatian disarankan ketika menafsirkan hasil doking. Kemajuan berkelanjutan dalam kekuatan pemrosesan, algoritme, dan teknik secara konsisten meningkatkan presisi dan kepraktisan doking molekuler. Memanfaatkan teknik pembelajaran mesin dan metodologi hibrid yang mengintegrasikan data eksperimen dan prediksi komputasi menunjukkan potensi besar untuk melampaui batasan yang ada. Penggabungan simulasi dinamika molekuler dan mekanika kuantum ke dalam penelitian doking memiliki potensi untuk meningkatkan prediksi dengan menawarkan hasil yang lebih rumit dan tepat seiring dengan kemajuan disiplin ilmu<sup>78</sup>.

Doking molekuler adalah teknik mendasar yang memainkan peran penting dalam tumpang tindih antara biologi komputasi dan pengembangan obat. Nilai dari hal ini terletak pada kemampuannya untuk memperkirakan interaksi ligan-reseptor, memperjelas mekanisme pengikatan, dan mempercepat proses pengembangan obat. Dengan kemajuan teknik komputasi dan meningkatnya pengetahuan kita tentang interaksi molekuler, doking molekuler terus menjadi alat penting dan penting yang mempengaruhi bidang penelitian biomedis dan pengembangan terapi baru<sup>81-85</sup>.

## 2.8 Kerangka Teori



## 2.9 Kerangka Konsep



### Keterangan:

 : Variabel Independent (bebas)

 : Variabel dependent (terikat)

## 2.10 Hipotesis

Hipotesis dalam penelitian ini adalah :

Ha: Ada hubungan interaksi ligan alfa tokoferol dan asam oleat dengan protein ACh dan AChE

H0: Tidak ada hubungan interaksi antara ligan alfa tokoferol dan asam oleat dengan protein ACh dan AChE

## BAB 3

### METODE PENELITIAN

#### 3.1 Definisi Operasional

Tabel 3. 1 Definisi Operasional

Variabel	Definisi Operasional	Cara Ukur	Skala Ukur	Hasil Ukur
<b>Asetilkoline</b>	Struktur protein yang diperoleh dari Uniprot dengan nomor ID : 8DT7	Interaksi antara ligan dan protein	Numerik	Semakin kecil energi pengikatan ( $< 0$ kcal/mol) dan konstanta penghambatan ( $< 100$ uM) maka semakin baik interaksi antara protein dan ligan
<b>Asetilkolin esterase</b>	Struktur protein yang diperoleh dari Uniprot dengan nomor ID : 5TVC	Interaksi antara ligan dan protein	Numerik	Semakin kecil energi pengikatan ( $< 0$ kcal/mol) dan konstanta penghambatan ( $< 100$ uM) maka semakin baik interaksi antara protein dan ligan
<b>Asam Oleat</b>	Struktur ligan atau senyawa aktif yang diperoleh dari PubChem dengan nomor ID : 445639	Interaksi antara ligan dan protein	Numerik	Semakin kecil energi pengikatan ( $< 0$ kcal/mol) dan konstanta penghambatan ( $< 100$ uM) maka semakin baik interaksi antara protein dan ligan

---

<b>Alfa Tokoferol</b>	Struktur ligan atau senyawa aktif yang diperoleh dari PubChem dengan nomor ID : 14985	Interaksi antara ligan dan protein	Numerik	Semakin kecil energi pengikatan (< 0 kcal/mol) dan konstanta penghambatan (< 100 uM) maka semakin baik interaksi antara protein dan ligan
---------------------------	---	------------------------------------	---------	---

---

### 3.2 Jenis Penelitian

Jenis penelitian menggunakan analisis *in silico* dengan melakukan docking molekuler antara protein Asetilkolin dan Asetilkolinesterase dengan ligan Asam oleat dan Alfa tokoferol.

### 3.3 Waktu dan Tempat Penelitian

Pelaksanaan penelitian dilakukan dalam 2 bulan dilakukan di Laboratorium Biokimia FK UMSU.

### 3.4 Bahan dan Alat yang digunakan

Bahan utama yang digunakan adalah struktur ligan yaitu senyawa aktif berupa asam oleat dan alfa tokoferol dan protein target (Asetilkolin dan Asetilkolinesterase) yang diperoleh dari PDB (<https://www.rcsb.org/>).

Alat yang digunakan dalam penelitian terdiri dari dua yaitu perangkat keras dan perangkat lunak. Perangkat keras yang digunakan pada penelitian ini adalah laptop ASUS TUF Gaming F15 dengan spesifikasi RAM DDR4 8GB, *processor* Intel Core i7-10870H *processor* 2.2 GHz, memory 16GB dengan kapasitas maksimal 32GB serta laptop terhubung dengan koneksi internet Wifi. Perangkat lunak yang digunakan dalam penelitian ini adalah aplikasi *Autodock tools*, *Marvin Sketch*, *Pymol*, *LigandScout*, *discovery studio* dan *Notepad++*.

### 3.5 Variabel Penelitian

Variabel bebas adalah ligan atau zat aktif berupa Alfa Tokoferol dan Asam Oleat. Variabel terikat adalah protein target Asetilkolin dan Asetilkolinesterase.



### 3.6 Sampel Penelitian

Sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah protein Asetilkolin dan Asetilkolinesterase dengan ligan Alfa Tokoferol dan Asam oleat.

### 3.7 Teknik Pengumpulan Data

Teknik pengumpulan data yang digunakan dalam penelitian ini adalah dengan menentukan jumlah dan jenis ikatan yang terbentuk, seperti ikatan hidrogen, ikatan hidrofobik, dan ikatan *Van Der Waals*. Selain itu, juga dilakukan evaluasi energi ikatan dan titik ikatan antara ligan dengan senyawa aktif.

### 3.8 Analisis Data

Pada penelitian ini dilakukan analisis komputasi permodelan interaksi molekul ligan dengan protein yang menjadi targetnya pada uji *in silico*. Selanjutnya hasil analisis komputasi dianalisis secara deskriptif, berdasarkan ikatan hidrogen dengan prosedur sebagai berikut

#### 3.8.1 Analisis *in silico*

##### 3. 8.1.1. Pencarian sekuens asam amino dan struktur 3d ligan

Sekuens asam amino penyusun protein ligan diperoleh dari Uniprot (<https://www.uniprot.org/>) dalam bentuk \*.pdb kemudian hilangkan molekul air, tambahkan muatan, buang pelarut dan membuang *native* ligan atau ligan lainnya dengan menggunakan *Autodock tools*.

##### 3. 8.1.2. Pencarian struktur senyawa aktif asam oleat dan alfa tokoferol

Struktur 3D komponen senyawa asam oleat dan alfa tokoferol dan protein target diperoleh dari PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>). Selanjutnya, struktur 3D dari berbagai senyawa tersebut dalam bentuk format file \*.sdf, akan dikonversi menjadi file \*.pdb dengan menggunakan software *Marvin Sketch*.

##### 3. 8.1.3. Pemodelan struktur 3D protein

Struktur 3D dari protein target diprediksi menggunakan *Autodock tools* dengan metode *X-ray Method*. Struktur 3D protein kemudian divalidasi dengan menggunakan *Autodock tools*.

##### 3. 8.1.4. Doking dan visualisasi antara *protein-ligan*

Simulasi doking antara senyawa asam oleat dan alfa tokoferol dengan protein ACh dan AChE dengan *software Autodock tools*. Protokol doking terdiri

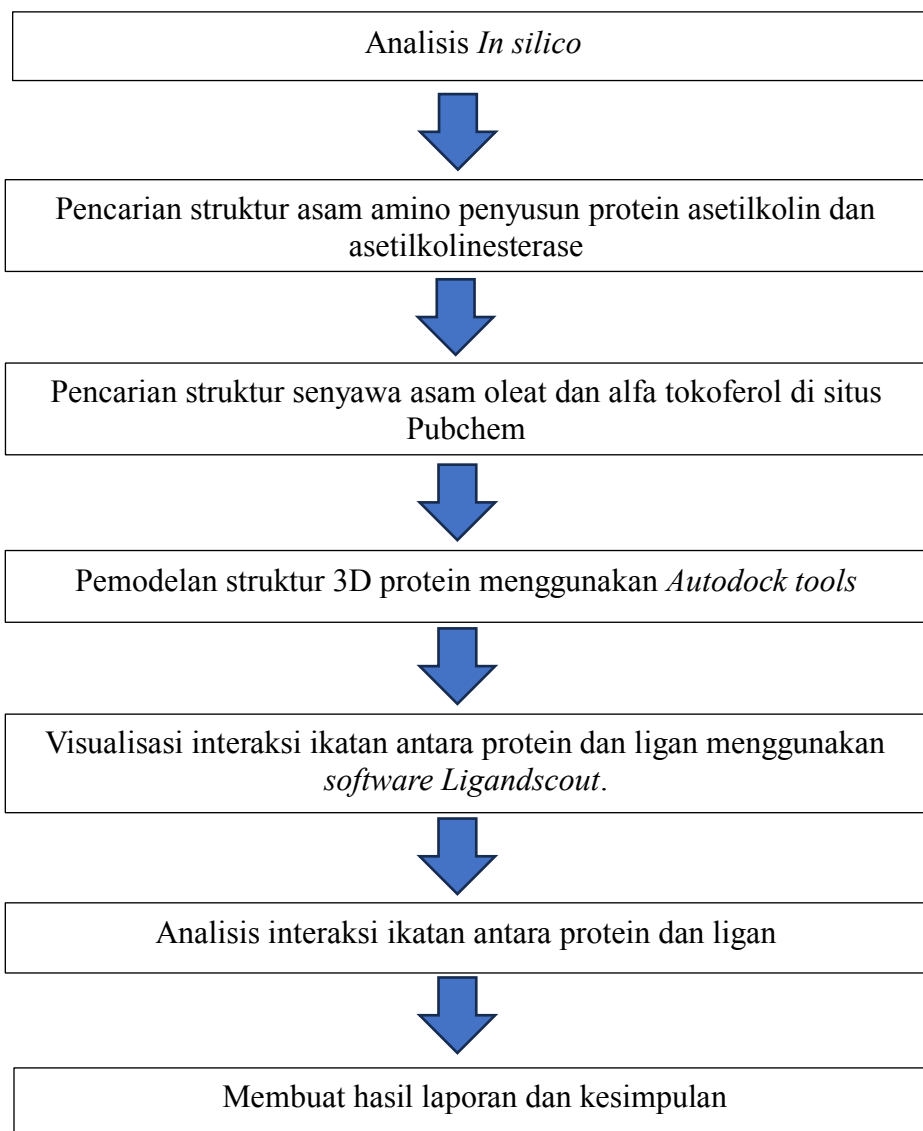
atas tiga tahap visualisasi, yaitu preparasi ligan dan protein, pembuatan boks imajiner, dan doking . Hasil doking kemudian divisualisasikan dengan *software discovery studio* dan *LigandScout*.

### **3. 8.1.5. Analisis interaksi ikatan antara protein dengan ligan**

Hasil analisis doking selanjutnya akan divisualisasi dengan menggunakan *software discovery studio* dan *LigandScout*. Analisis interaksi antara protein dengan ligan dilakukan untuk melihat jumlah dan jenis ikatan yang terbentuk, seperti ikatan hidrogen, ikatan hidrofobik, dan ikatan *Van der waals*.

### 3.9 Alur Penelitian

#### 3.9.1 *In silico*



## BAB 4

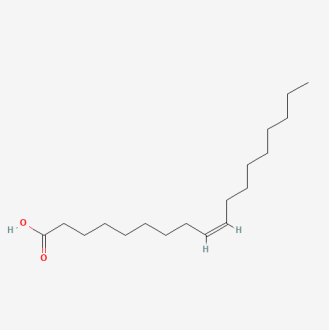
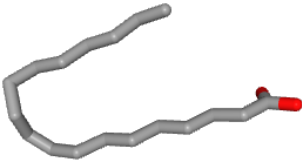
### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### 4.1 Hasil Penelitian

##### 4.1.1 Struktur Senyawa Asam Oleat dan Alfa Tokoferol

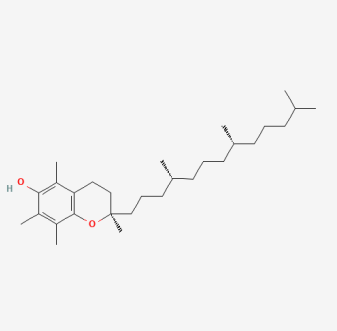
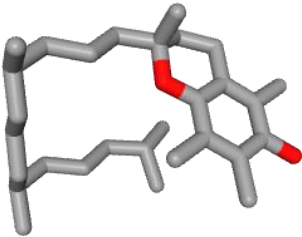
Pencarian struktur senyawa aktif diperoleh dari situs database Pubchem National Library of Medicine (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>).

Table 4. 1 Struktur ligan Asam Oleat

Nama ligan	Struktur 2D ligan	Struktur 3D ligan
Asam oleat		

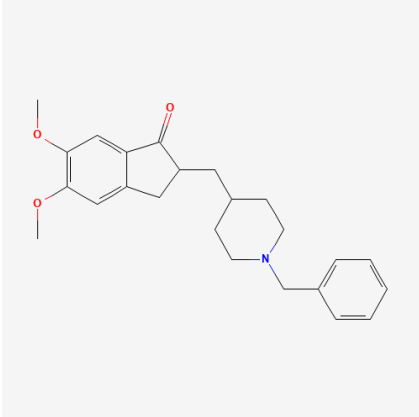
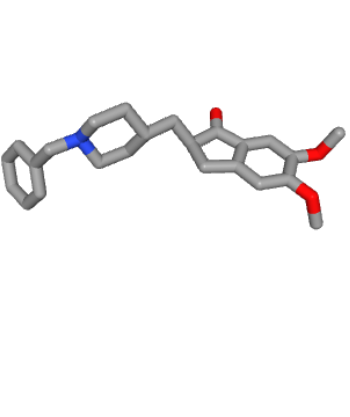
Hasil pencarian struktur senyawa Asam Oleat dengan nomor ID: 445639. Senyawa Asam Oleat memiliki Isomeric SMILES: CCCCCCCC/C=C\CCCCCCCC(=O)O dengan formula  $C_{18}H_{34}O_2$ . Senyawa ini memiliki berat molekul 282.5g/mol. Senyawa ini memiliki nama *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC) yaitu (Z)-octadec-9-enoic acid dan hasil pencarian ini diperoleh pada situs web (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/445639>).

Table 4. 2 Struktur ligan Alfa Tokoferol

Nama Ligan	Struktur 2D ligan	Struktur 3D ligan
Alfa tokoferol		

Hasil pencarian struktur senyawa Alfa Tokoferol dengan nomor ID: 14985. Senyawa Alfa Tokoferol memiliki Isomeric SMILES: CC1=C(C2=C(CC[C@@](O2)(C)CCC[C@H](C)CCC[C@H](C)CCCC(C)C(=C1O)C)C dengan formula  $C_{29}H_{50}O_2$ . Senyawa ini memiliki berat molekul 430.7g/mol. Senyawa ini memiliki nama International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) yaitu (2R)-2,5,7,8-tetramethyl-2-[(4R,8R)-4,8,12-trimethyltridecyl]-3,4-dihydrochromen-6-ol dan hasil pencarian ini diperoleh pada situs web (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/14985>).

Table 4. 3 Struktur ligan Donepezil

Nama Ligan	Struktur 2D ligan	Struktur 3D ligan
<b>Donepezil</b>	 <p>The 2D structure of Donepezil shows a central indole ring system. The indole ring is substituted with two methoxy groups (-OCH<sub>3</sub>) at the 5 and 6 positions. At the 3-position of the indole ring, there is a methyl group attached to a piperidine ring. The piperidine ring is further substituted with a benzyl group (-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) at the 4-position.</p>	 <p>The 3D ball-and-stick model of Donepezil illustrates the spatial arrangement of the atoms. The indole ring is shown in a slightly twisted conformation, and the piperidine ring is oriented away from it. The benzyl group is clearly visible, extending from the piperidine ring.</p>

Hasil pencarian struktur senyawa Donepezil dengan nomor ID: 3152. Senyawa Donepezil memiliki Isomeric SMILES: COC1=C(C=C2C(=C1)CC(C2=O)CC3CCN(CC3)CC4=CC=CC=C4)O dengan formula  $C_{24}H_{29}NO_3$ . Senyawa ini memiliki berat molekul 379.5g/mol. Senyawa ini memiliki nama *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC) yaitu 2-[(1-benzylpiperidin-4-yl)methyl]-5,6-dimethoxy-2,3-dihydroinden-1-one dan hasil pencarian ini diperoleh pada situs web (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3152>)

#### 4. 1.2 Struktur Protein Asetilkolin dan Asetilkolinesterase

Pencarian struktur protein target diperoleh dari situs database *Uniprot* (<https://www.uniprot.org/>)

Table 4. 4 Struktur Protein Asetilkolin

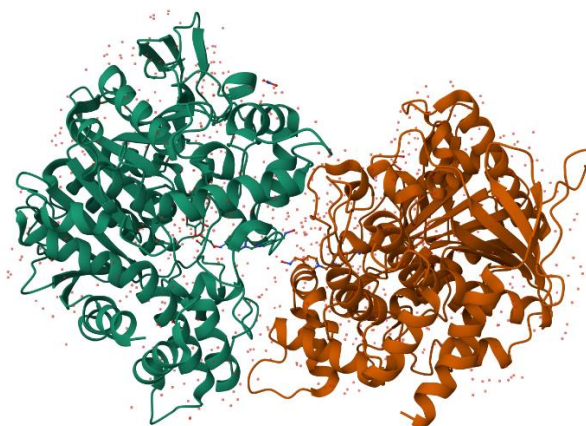
Nama Protein	Struktur 3D Protein
Asetilkolin (Ach)	



Protein ACh dengan nomor ID: 5TVC diterbitkan pada tanggal 30 November 2016 dan bermutasi. Protein ini memiliki rantai A,B,C dan D dengan resolusi 1.93 Å yang tidak memiliki *native ligand*. Asetilkolin dapat diakses melalui situs web (<https://www.rcsb.org/structure/5TVC> )

Table 4. 5 Struktur Protein Asetilkolinesterase

Nama Protein	Struktur 3D Protein
Asetilkolinesterase (AChE)	



Protein AChE dengan nomor ID: 8DT7 diterbitkan pada tanggal 02 November 2022 dan tidak bermutasi. Protein ini memiliki rantai A dan B dengan resolusi 2.21 Å yang tidak memiliki *native* ligan. Asetilkolinesterase dapat diakses melalui situs web (<https://www.rcsb.org/structure/8DT7>)

#### 4. 1.3 Hasil Analisis Interaksi Antara Protein dan Ligan

Dari hasil simulasi doking molekular, didapatkan hasil berupa Energi Pengikatan (EP) dan Konstanta Penghambatan (KP).

Table 4. 6 Hasil Analisis Interaksi Antara Protein dan Ligan

Komponen	ACh		AChE	
	EP (kcal/mol)	KP (uM)	EP (kcal/mol)	KP (uM)
<b>Bioaktif</b>				
<b>Asam Oleat</b>	-4.96	229.99	-5.11	179.45
<b>Alfa Tokoferol</b>	-6.35	22.13	-8.35	0.75845
<b>Donepezil</b>	-7.10	6.25	-9.80	0.0658

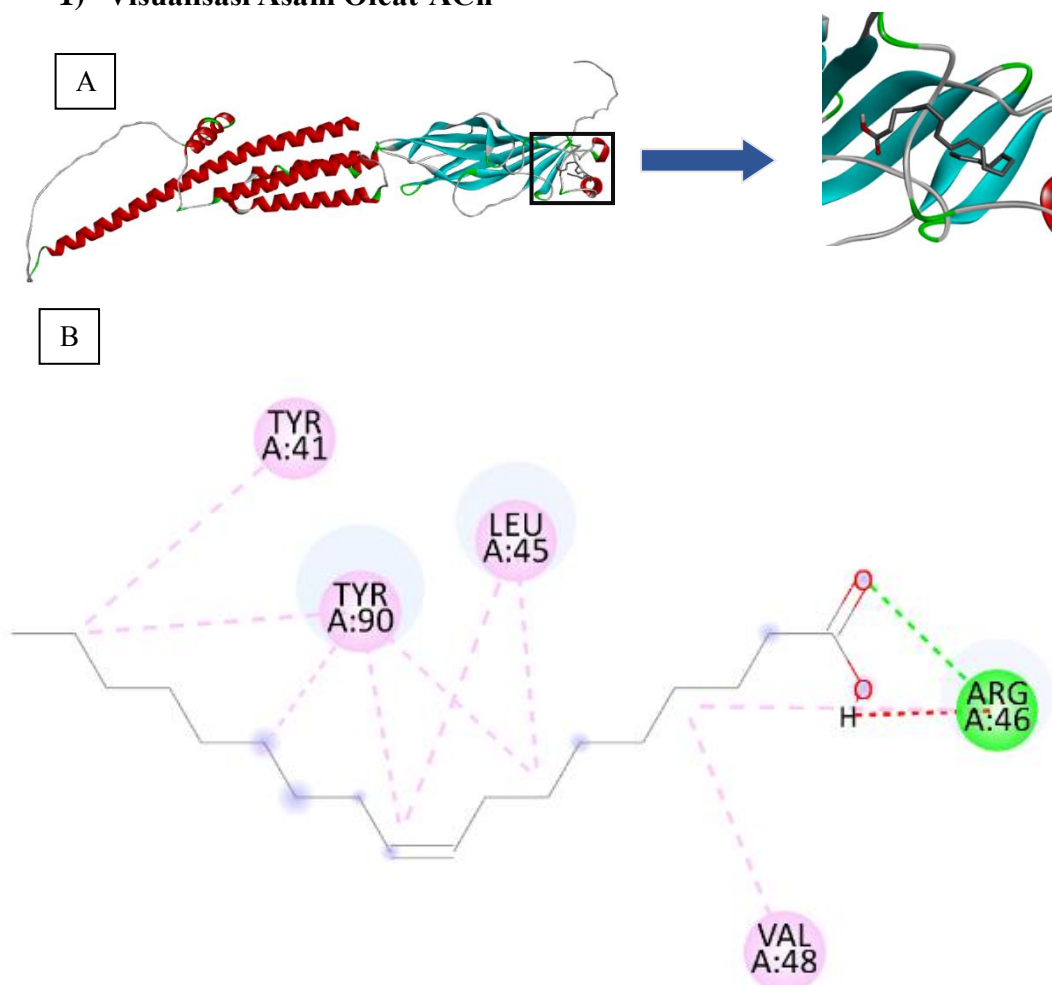
Keterangan : EP = Energi Pengikatan; KP = Konstanta Penghambatan

Hasil energi pengikatan senyawa Asam oleat dan Alfa tokoferol pada protein ACh adalah -4.96 kcal/mol dan -6.35 kcal/mol. Akan tetapi apabila dibandingkan dengan hasil energi pengikatan donepezil memiliki afinitas yang lebih tinggi dibandingkan senyawa Asam oleat dan Alfa tokoferol terhadap protein ACh yaitu -7.10 kcal/mol.

Pada protein AChE, hasil energi pengikatan senyawa Asam Oleat dan Alfa Tokoferol memiliki nilai -5.11 kcal/mol dan -8.35 kcal/mol. Akan tetapi apabila dibandingkan dengan hasil energi pengikatan donepezil memiliki nilai afinitas yang lebih tinggi dibandingkan senyawa Asam Oleat dan Alfa Tokoferol terhadap protein AChE yaitu -9.80 kcal/mol.

#### 4. 1.4 Hasil Visualisasi Interaksi *Ligan-Protein Complex*

##### 1) Visualisasi Asam Oleat-ACh

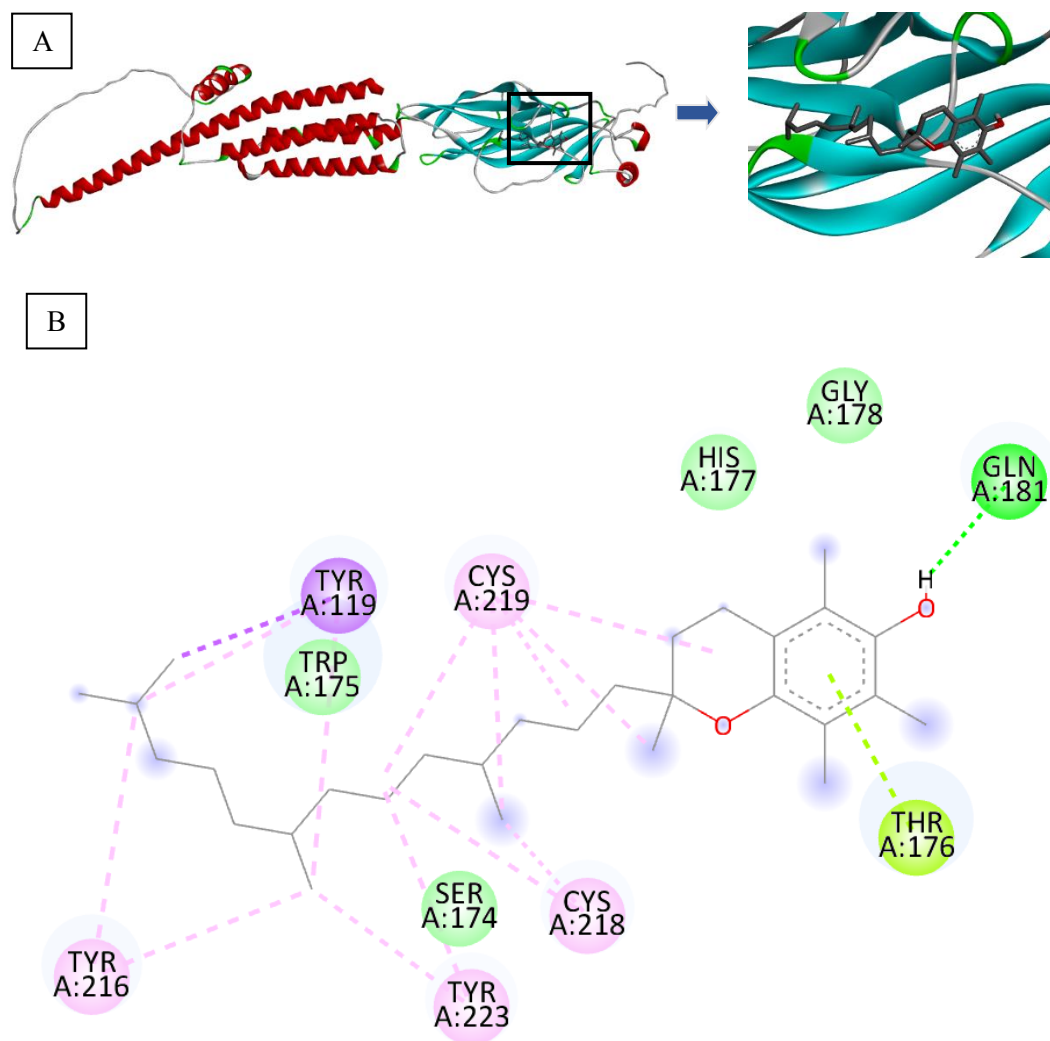


Gambar 4. 1 (A) Visualisasi 3D Asam Oleat-ACh, (B) Visualisasi 2D Asam Oleat ACh. (keterangan: 1 ■ *Conventional Hydrogen Bond*, 2 ■ *Unfavorable Donor-Donor*, 3 ■ *Alkyl*, 4 ■ *Pi-Alkyl*)

Pada hasil visualisasi 2D interaksi Asam oleat dengan ACh menunjukkan terdapat 4 interaksi yaitu ikatan *Hydrogen*, ikatan *unfavorable* donor-donor, ikatan *Alkyl*, dan ikatan *Pi-Alkyl*. Interaksi *Hydrogen* yaitu asam amino Arginin (ARG) 46. Ikatan *Alkyl* yaitu asam amino Tirosin (TYR) 41 dan Valin (VAL) 48. Ikatan *Pi-Alkyl* yaitu TYR 90 dan Leusin (LEU) 45. Selanjutnya, asam amino residu yang diperoleh pada interaksi senyawa asam oleat dan ACh yang memiliki ikatan H-O yaitu pada asam amino ARG 46, kemudian yang memiliki ikatan H-R yaitu pada asam amino TYR 41, VAL 48, TYR 90 dan LEU 45.



## 2) Visualisasi Alfa Tokoferol-ACh

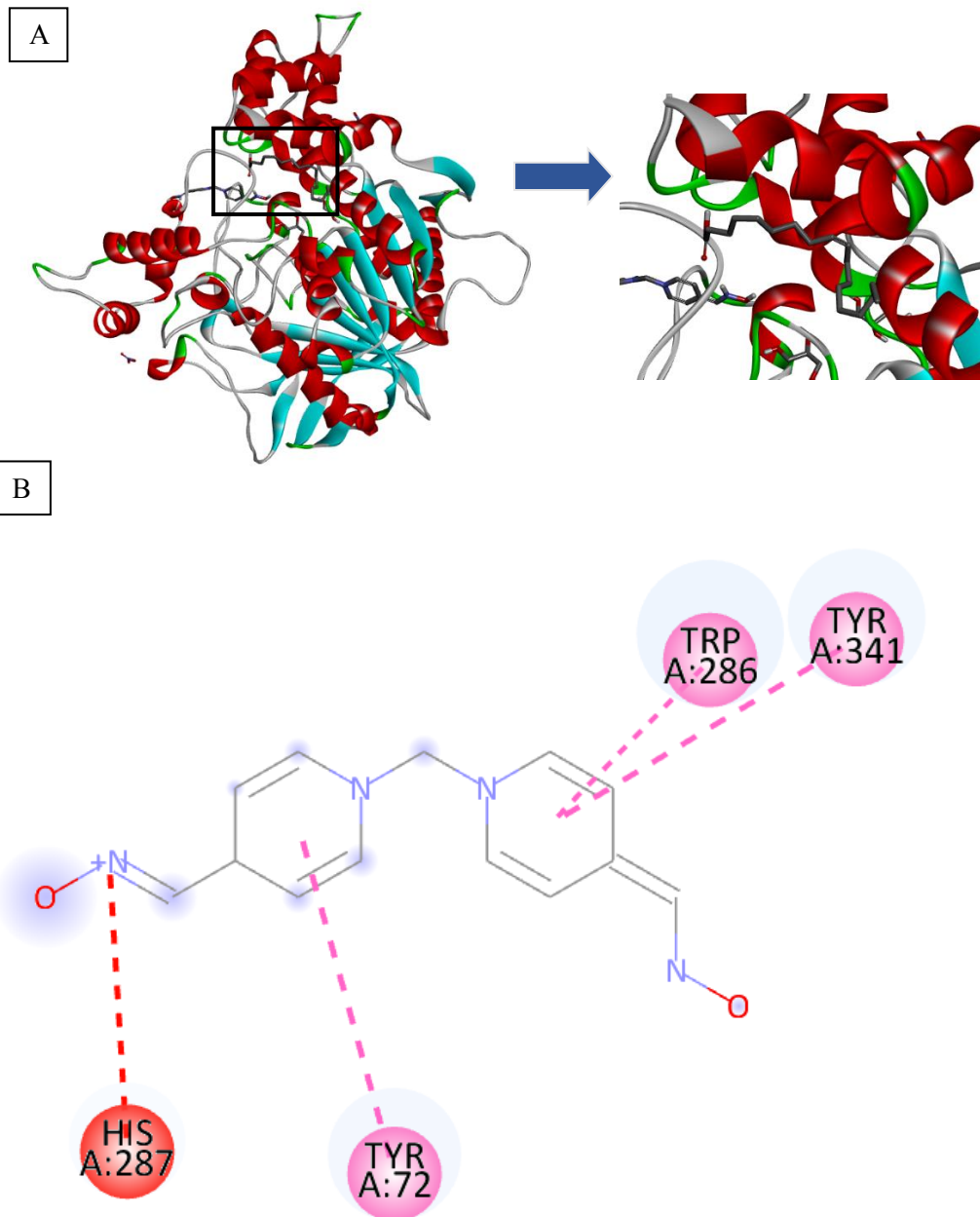


Gambar 4. 2 (A) Visualisasi 3D Alfa Tokoferol-ACh, (B) Visualisasi 2D Alfa Tokoferol-ACh. Keterangan: 1) ■ *Van der waals*, 2) ■ *Conventional Hydrogen Bond*, 3) ■ *Pi-Sigma* 4) ■ *Pi-Lone Pair* 5) ■ *Alkyl* 6) ■ *Pi-Alkyl*.

Pada hasil Visualisasi 2D interaksi alfa tokoferol dengan ACh menunjukkan terdapat 6 interaksi yaitu ikatan *Van der waals*, ikatan *Conventional Hydrogen Bond*, ikatan *Pi-Sigma*, dan ikatan *Pi-Lone Pair*, ikatan *Alkyl*, ikatan *Pi-Alkyl*. Interaksi *Van der waals* yaitu asam amino Triptofan (TRP) 216, Serin (SER) 174, Hisitidin (HIS) 177, Glisin (GLY) 178. Ikatan *Hydrogen* yaitu asam amino Glutamin (GLN) 181. Ikatan *Pi-Sigma* yaitu asam amino TYR 119. Ikatan *Pi-Lone Pair* yaitu asam amino Treonin (THR) 176. Ikatan *Alkyl* yaitu asam amino TYR 223, Sistein (CYS) 218 dan CYS 219. Ikatan *Pi-Alkyl* yaitu asam amino TYR 216. Selanjutnya, asam amino residu yang diperoleh pada interaksi senyawa

alfa tokoferol dan ACh yang memiliki ikatan H-O yaitu pada asam amino GLN 181, kemudian yang memiliki ikatan H-R yaitu pada asam amino TRP 216, SER 174, HIS 177, GLY 178, TYR 119, THR 176, TYR 223, CYS 218, CYS 219 dan TYR 216.

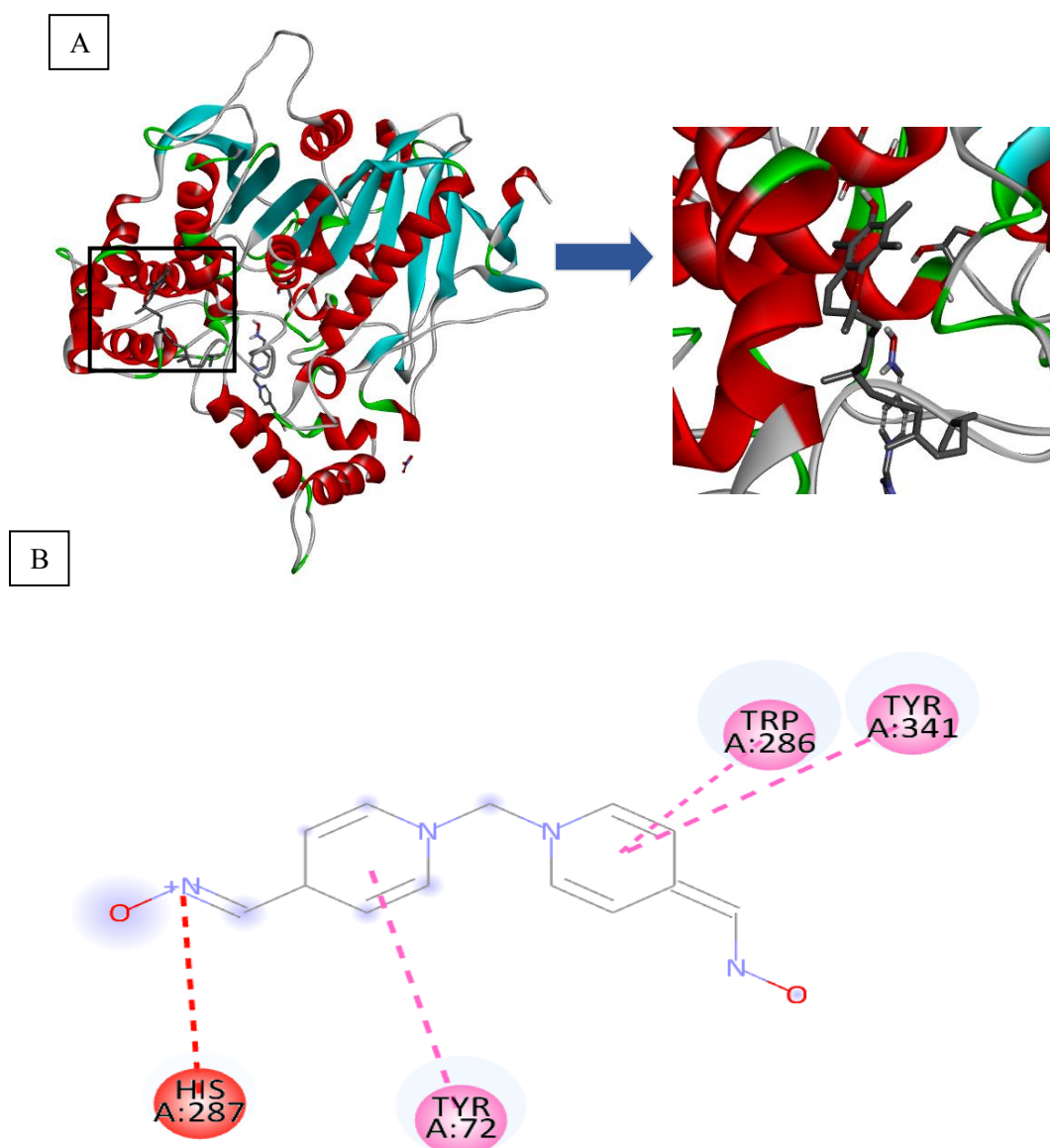
### 3) Visualisasi Asam Oleat-AChE



Gambar 4. 3 (A) Visualisasi 3D Asam Oleat-AChE, (B) Visualisasi 2D Asam Oleat-AChE. Keterangan: 1) *Unfavorable Positive-Positioned*, 2) *Pi-Pi Stacked*, 3) *Pi-Pi T-Shaped*

Pada hasil visualisasi 2D interaksi asam oleat dengan AChE menunjukkan terdapat 3 interaksi yaitu ikatan *Unfavorable Positive-Positive*, ikatan *Pi-Pi Stacked* dan Ikatan *Pi-Pi T-Shaped*. Ikatan *Unfavorable Positive-Positive* yaitu asam amino Histidin (HIS) 287. Ikatan *Pi-Pi Stacked* yaitu TRP 286 dan TYR 341. Ikatan *Pi-Pi T-Shaped* yaitu TYR 72. Selanjutnya, asam amino residu yang diperoleh pada interaksi senyawa asam oleat dan AChE yang memiliki ikatan H-R yaitu asam amino HIS 287, TRP 286, TYR 341 dan TYR 72

#### 4) Visualisasi Alfa Tokoferol-AChE

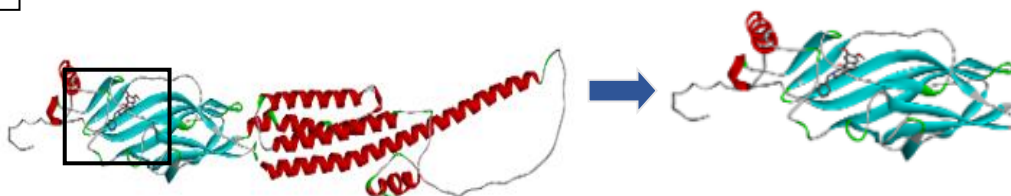


Gambar 4. 4 (A) Visualisasi 3D Alfa Tokoferol-AChE, (B) Visualisasi 2D Alfa Tokoferol-AChE. Keterangan: 1) ■ *Unfavorable Positive-Positive*, 2) ■ *Pi-Pi Stacked*, 3) ■ *Pi-Pi T-Shaped*

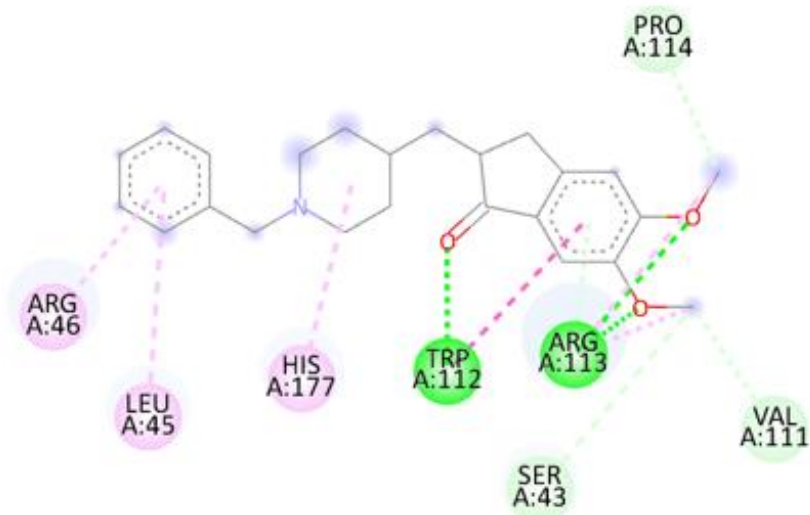
Pada hasil visualisasi 2D interaksi asam oleat dengan AChE menunjukkan terdapat 3 interaksi yaitu ikatan *Unfavorable Positive-Positive*, ikatan *Pi-Pi Stacked* dan Ikatan *Pi-Pi T-Shaped*. Ikatan *Unfavorable Positive-Positive* yaitu asam amino Histidin (HIS) 287. Ikatan *Pi-Pi Stacked* yaitu TRP 286 dan TYR 341. Ikatan *Pi-Pi T-Shaped* yaitu TYR 72. Selanjutnya, asam amino residu yang diperoleh pada interaksi senyawa asam oleat dan AChE yang memiliki ikatan H-R yaitu asam amino HIS 287, TRP 286, TYR 341 dan TYR 72.

### 5) Visualisasi Donepezil-ACh

A



B

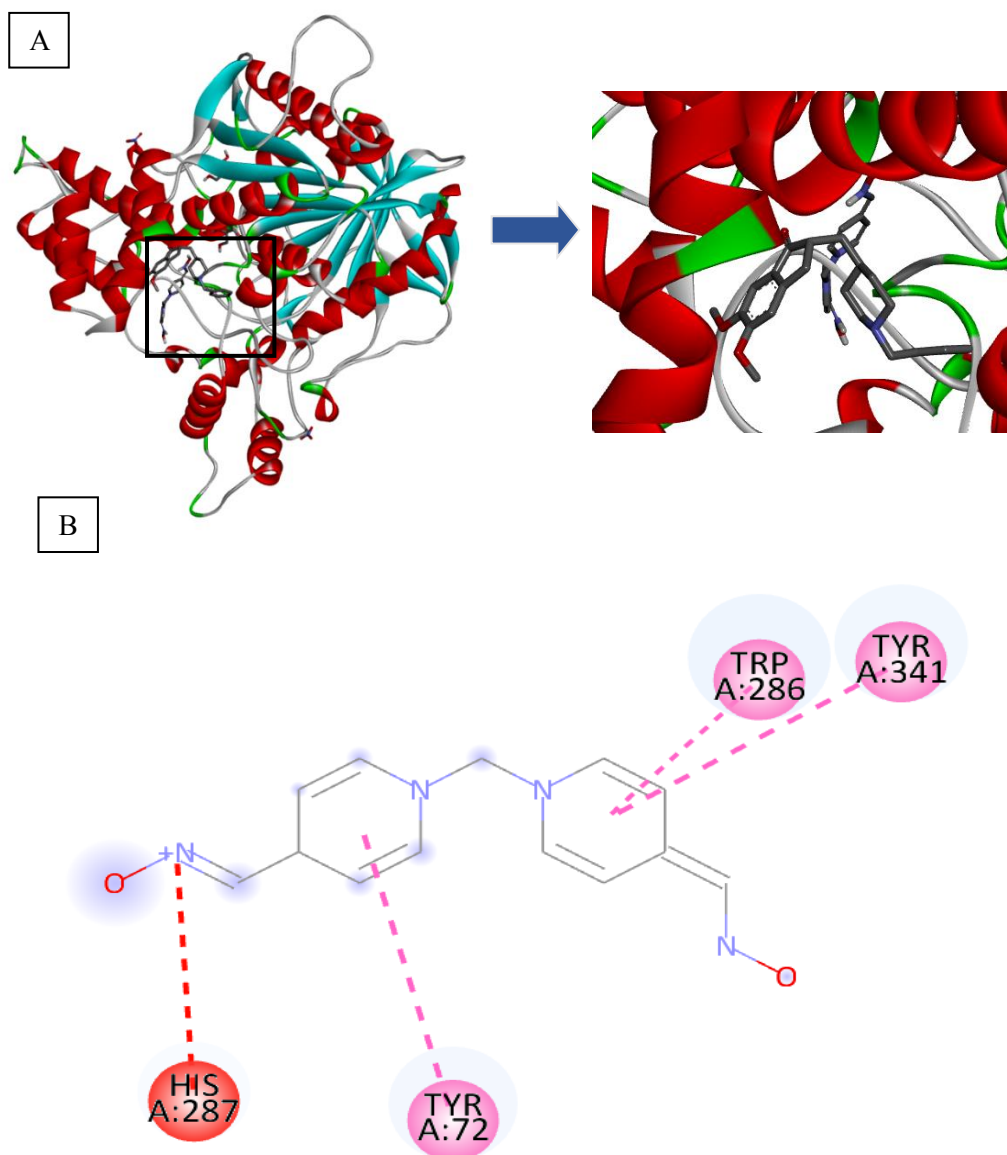


Gambar 4. 5 (A) Visualisasi 3D Donepezil-ACh, (B) Visualisasi 2D Donepezil-ACh. (Keterangan : 1) *Conventional Hydrogen Bond*, 2) *Carbon Hydrogen Bond*, 3) *Alkyl*, 4) *Pi-Alkyl*

Pada hasil visualisasi 2D interaksi donepezil dengan ACh menunjukkan terdapat 4 interaksi yaitu ikatan *Conventional Hydrogen Bond*, *Carbon Hydrogen Bond*, *Alkyl*, dan *Pi-Alkyl*. Interaksi *Conventional Hydrogen Bond* yaitu asam amino Triptofan (TRP) 112, Arginin (ARG) 113. Ikatan *Carbon Hydrogen Bond*

yaitu asam amino Serin (SER) 43, Valin (VAL) 111, Prolin (PRO) 114, ikatan *alkyl* yaitu Histidin (HIS) 177, ikatan *pi-alkyl* yaitu asam amino Arginin (ARG) 46, Leusin (LEU) 45. Selanjutnya, asam amino yang memiliki ikatan H-O pada asam amino residu yang diperoleh pada interaksi senyawa donepezil dan ACh yaitu TRP 112, ARG 113, SER 43 dan VAL 111 dan ikatan yang memiliki ikatan H-R yaitu asam amino HIS 177, ARG 46 dan LEU 45.

#### 6) Visualisasi Donepezil-AChE



Gambar 4. 6 (A) Visualisasi 3D Donepezil-AChE, (B) Visualisasi 2D Donepezil-AChE. Keterangan: 1) ■ *Unfavorable Positive-Positive*, 2) ■ *Pi-Pi Stracked*, 3) ■ *Pi-Pi T-Shaped*

Pada hasil visualisasi 2D interaksi asam oleat dengan AChE menunjukkan terdapat 3 interaksi yaitu ikatan *Unfavorable Positive-Positive*, ikatan Pi-Pi *Stacked* dan Ikatan Pi-Pi *T-Shaped*. Ikatan *Unfavorable Positive-Positive* yaitu asam amino Histidin (HIS) 287. Ikatan Pi-Pi *Stacked* yaitu TRP 286 dan TYR 341. Ikatan Pi-Pi *T-Shaped* yaitu TYR 72. Selanjutnya, asam amino residu yang diperoleh pada interaksi senyawa asam oleat dan AChE yang memiliki ikatan H-R yaitu asam amino HIS 287, TRP 286, TYR 341 dan TYR 72

#### 4.2 Pembahasan

Docking molekuler yang dilakukan bertujuan untuk memprediksi interaksi molekul yang terjadi antara ligan dengan protein. Kekuatan antara ligan dan protein diprediksi melalui energi pengikatan yang diperoleh dari hasil docking molekuler. Energi pengikatan adalah kekuatan interaksi antara dua molekul atau lebih<sup>86,87</sup>. Semakin kuat ikatan antara protein dan senyawa bioaktif, semakin rendah energi pengikatan, dan semakin rendah konstanta penghambatan, semakin baik kemampuan senyawa bioaktif untuk menginduksi efek farmakologis<sup>87,88</sup>.

Berdasarkan hasil docking molekuler yang dilakukan, hasil energi pengikatan senyawa Asam oleat dan Alfa tokoferol pada protein ACh dan AChE memiliki nilai negatif. Dari hasil docking yang dilakukan semakin negatif hasil yang di dapat maka semakin kuat pula ikatan ligan dan protein tersebut<sup>89</sup>. Pada hasil penelitian ini menunjukkan bahwa Alfa tokoferol memiliki energi pengikatan terhadap ACh dan AChE yang paling mendekati dengan energi pengikatan donepezil terhadap ACh dan AChE. Donepezil merupakan obat standard memiliki ikatan terhadap protein AChE yang lebih kuat<sup>90</sup>.

Pada hasil konstanta penghambatan, senyawa yang memiliki nilai di bawah 100 mikromolar dapat disebut sebagai *potent inhibitor*. Sedangkan senyawa yang memiliki nilai diatas 100 mikromolar disebut sebagai *nonpotent inhibitor*<sup>91</sup>. *Potent inhibitor* memiliki arti bahwa senyawa tersebut memiliki kemampuan tinggi untuk berinteraksi dengan protein target<sup>92</sup>. Senyawa Alfa tokoferol dapat disebut sebagai *potent inhibitor* terhadap AChE.

Penelitian *in silico* tentang efek asam oleat terhadap aktivitas asetilkolin belum dilaporkan. Tetapi, dari hasil penelitian yang dilakukan oleh Yohanes et al.

2017 menyatakan bahwa adanya pengaruh pemberian dari asam oleat terhadap penghambatan aktivitas enzim AChE yang telah terbukti melalui *studi in vitro*<sup>92,93</sup>

Tahun penerbitan protein sangat penting untuk menentukan kelompok residu asam amino. Pembaharuan informasi tentang kelompok residu asam amino terus dilakukan setiap tahun. Hal ini perlu diperhatikan untuk menghindari kehilangan atau pengabaian gugus residu asam amino. Gugus residu asam amino dapat berikatan dengan ligan yang diuji, asam amino residu memiliki peran penting dalam simulasi molekuler<sup>89</sup>. Pada protein ACh senyawa asam oleat dan alfa tokoferol tidak memiliki asam amino residu yang sama. Hal ini menunjukkan bahwa *active site* dari kedua senyawa ini terhadap protein ACh tersebar di permukaan protein. Pada protein AChE, senyawa asam oleat, alfa tokoferol dan donepezil memiliki asam amino yang sama pada TYR341, TRP286, HIS287, TYR72. Hal ini menunjukkan bahwa asam oleat dan alfa tokoferol mempunyai 4 *active site* yang sama. Situs aktif (*active site/ binding site*) adalah area spesifik pada suatu kelompok makromolekul dimana senyawa aktif berikatan dan bereaksi terhadap tempat suatu makromolekul<sup>92</sup>. Dari analisa ikatan hydrogen antara ligan dan protein didapatkan bahwa senyawa donepezil dan ACh memiliki ikatan hydrogen yang paling banyak yaitu 5 senyawa, hal ini menandakan semakin banyak ikatan hydrogen yang teridentifikasi maka semakin kuat struktur yang terbentuk<sup>94</sup>

## BAB 5

### KESIMPULAN

#### 5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dan pembahasan yang telah dipaparkan mengenai hubungan antara alfa tokoferol dan asam oleat, maka dapat disimpulkan bahwa:

1. Terdapat ikatan dan interaksi antara senyawa asam oleat terhadap protein asetilkolin dan asetilkolinesterase
2. Terdapat ikatan dan interaksi alfa tokoferol terhadap protein asetilkolin dan asetilkolinesterase
3. Pada analisis doking molekular ditemukannya situs aktif dari senyawa asam oleat terhadap protein ACh yaitu ARG 46, TYR 41, VAL 48, TYR 90, LEU 45 dan memiliki satu ikatan hidrogen yaitu ARG 46. Pada senyawa alfa tokoferol terhadap ACh yaitu TRP 216, SER 174, HIS 177, GLY 178, TYR 119, THR 176, TYR 214 dan memiliki satu senyawa hidrogen yaitu GLN 181. Pada senyawa Alfa tokoferol, Asam oleat terhadap AChE memiliki senyawa aktif yang sama yaitu HIS 287, TRP 286, TYR 341, TYR 72 dan tidak memiliki ikatan hidrogen.

#### 5.2 Saran

Hasil dari penelitian ini hendaknya menjadi sebuah acuan untuk dilanjutkan melalui:

1. Analisis dinamika molekuler yang merupakan metode komputasi akhir untuk melihat interaksi senyawa terhadap fungsi fisiologis tubuh
2. Analisis *In vivo* yang dilakukan pada hewan coba untuk membuktikan apakah interaksi senyawa alfa tokoferol dan asam oleat memiliki ikatan yang baik terhadap protein asetilkolin dan asetilkolinesterase



## DAFTAR PUSTAKA

1. Alzheimer & Demensia - Alzheimer Indonesia. Accessed July 29, 2024. <https://alzi.or.id/alzheimer-demensia/>
2. Lanctôt KL, Hviid Hahn-Pedersen J, Eichinger CS, et al. Burden of Illness in People with Alzheimer's Disease: A Systematic Review of Epidemiology, Comorbidities and Mortality. *J Prev Alzheimers Dis*. Published online 2023. doi:10.14283/jpad.2023.61
3. Turana Y, Teng kawan J, Suswanti I, Suharya D, Riyadina W, Pradono J. Primary Prevention of Alzheimer's Disease in Indonesia. *International Journal of Aging Research*. Published online 2019. doi:10.28933/IJOAR-2019-06-2506
4. Emerald a G, Riyanti S, Karlina Y. POTENSI EKSTRAK JAHE MERAH (*Zingiber officinale* Roscoe var. *sunti*), PEGAGAN (*Centella asiatica* (L.) Urb.) DAN KAYU MANIS (*Cinnamomum Burmanni* (C.Ness & T.Ness)) SEBAGAI HERBAL PENUNDA KEPIKUNAN. *Kartika : Jurnal Ilmiah Farmasi*. 2023;8(2):67-76. doi:10.26874/kjif.v8i2.650
5. Nicole S, Azuma Y, Bauché S, Eymard B, Lochmüller H, Slater C. Congenital Myasthenic Syndromes or Inherited Disorders of Neuromuscular Transmission: Recent Discoveries and Open Questions. *J Neuromuscul Dis*. 2017;4(4):269-284. doi:10.3233/JND-170257
6. Roda A, Serra-Mir G, Montoliu-Gaya L, Tiessler L, Villegas S. Amyloid-beta peptide and tau protein crosstalk in Alzheimer's disease. *Neural Regen Res*. 2022;17(8):1666. doi:10.4103/1673-5374.332127
7. Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules*. 2020;25(24):5789. doi:10.3390/molecules25245789
8. Karoglu-Eravsar ET, Tuz-Sasik MU, Karaduman A, et al. Long-Term Acetylcholinesterase Depletion Alters the Levels of Key Synaptic Proteins while Maintaining Neuronal Markers in the Aging Zebrafish (&lt;i>Danio rerio&lt;/i>) Brain. *Gerontology*. 2023;69(12):1424-1436. doi:10.1159/000534343
9. Chen ZR, Huang JB, Yang SL, Hong FF. Role of Cholinergic Signaling in Alzheimer's Disease. *Molecules*. 2022;27(6):1816. doi:10.3390/molecules27061816
10. Echeverria V, Mendoza C, Iarkov A. Nicotinic acetylcholine receptors and learning and memory deficits in Neuroinflammatory diseases. *Front Neurosci*. 2023;17. doi:10.3389/fnins.2023.1179611

11. *Pharmacology and Physiology for Anesthesia*. Elsevier; 2019. doi:10.1016/C2014-0-04139-1
12. Marucci G, Buccioni M, Ben DD, Lambertucci C, Volpini R, Amenta F. Efficacy of acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Neuropharmacology*. 2021;190:108352. doi:10.1016/j.neuropharm.2020.108352
13. Moreira NC dos S, Lima JEB de F, Marchiori MF, Carvalho I, Sakamoto-Hojo ET. Neuroprotective Effects of Cholinesterase Inhibitors: Current Scenario in Therapies for Alzheimer's Disease and Future Perspectives. *J Alzheimers Dis Rep*. 2022;6(1):177-193. doi:10.3233/ADR-210061
14. Huang Q, Liao C, Ge F, Ao J, Liu T. Acetylcholine bidirectionally regulates learning and memory. *Journal of Neurorestoratology*. 2022;10(2):100002. doi:10.1016/j.jnrt.2022.100002
15. Wu A, Zhang J. Neuroinflammation, memory, and depression: new approaches to hippocampal neurogenesis. *J Neuroinflammation*. 2023;20(1):283. doi:10.1186/s12974-023-02964-x
16. Stanciu GD, Luca A, Rusu RN, et al. Alzheimer's Disease Pharmacotherapy in Relation to Cholinergic System Involvement. *Biomolecules*. 2019;10(1):40. doi:10.3390/biom10010040
17. Han SH, Park JC, Byun MS, et al. Blood acetylcholinesterase level is a potential biomarker for the early detection of cerebral amyloid deposition in cognitively normal individuals. *Neurobiol Aging*. 2019;73:21-29. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2018.09.001
18. Kandel P, Semerci F, Mishra R, et al. Oleic acid is an endogenous ligand of TLX/NR2E1 that triggers hippocampal neurogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2022;119(13). doi:10.1073/pnas.2023784119
19. Sakurai K, Shen C, Shiraishi I, Inamura N, Hisatsune T. Consumption of Oleic Acid on the Preservation of Cognitive Functions in Japanese Elderly Individuals. *Nutrients*. 2021;13(2):284. doi:10.3390/nu13020284
20. Castellano JM, Garcia-Rodriguez S, Espinosa JM, Millan-Linares MC, Rada M, Perona JS. Oleanolic Acid Exerts a Neuroprotective Effect Against Microglial Cell Activation by Modulating Cytokine Release and Antioxidant Defense Systems. *Biomolecules*. 2019;9(11):683. doi:10.3390/biom9110683
21. Song J, Kim YS, Lee DH, et al. Neuroprotective effects of oleic acid in rodent models of cerebral ischaemia. *Sci Rep*. 2019;9(1). doi:10.1038/S41598-019-47057-Z

22. Boronat A, Serreli G, Rodríguez-Morató J, Deiana M, de la Torre R. Olive Oil Phenolic Compounds' Activity against Age-Associated Cognitive Decline: Clinical and Experimental Evidence. *Antioxidants*. 2023;12(7):1472. doi:10.3390/antiox12071472
23. García-Cerro S, Rueda N, Vidal V, et al. Prenatal Administration of Oleic Acid or Linolenic Acid Reduces Neuromorphological and Cognitive Alterations in Ts65dn Down Syndrome Mice. *J Nutr*. 2020;150(6):1631-1643. doi:10.1093/jn/nxaa074
24. Dighriri IM, Alsubaie AM, Hakami FM, et al. Effects of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Brain Functions: A Systematic Review. *Cureus*. Published online October 9, 2022. doi:10.7759/cureus.30091
25. La Torre M, Villano I, Monda M, et al. Role of Vitamin E and the Orexin System in Neuroprotection. *Brain Sci*. 2021;11(8):1098. doi:10.3390/brainsci11081098
26. Lee KH, Cha M, Lee BH. Neuroprotective Effect of Antioxidants in the Brain. *Int J Mol Sci*. 2020;21(19):7152. doi:10.3390/ijms21197152
27. La Torre ME, Cianciulli A, Monda V, et al.  $\alpha$ -Tocopherol Protects Lipopolysaccharide-Activated BV2 Microglia. *Molecules*. 2023;28(8):3340. doi:10.3390/molecules28083340
28. Plamada D, Teleky BE, Nemes SA, et al. Plant-Based Dairy Alternatives—A Future Direction to the Milky Way. *Foods*. 2023;12(9):1883. doi:10.3390/foods12091883
29. Lorenzo, Sandra, Vincenzo, et al. The Nutraceutical Value of Olive Oil and Its Bioactive Constituents on the Cardiovascular System. Focusing on Main Strategies to Slow Down Its Quality Decay during Production and Storage. *Nutrients*. 2019;11(9):1962. doi:10.3390/nu11091962
30. Sam C, Bordoni B. Physiology, Acetylcholine. *StatPearls*. Published online April 10, 2023. Accessed July 29, 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557825/>
31. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, et al. Acetylcholine. Published online 2001. Accessed March 25, 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11143/>
32. Rants'o TA, Koekemoer LL, Panayides JL, van Zyl RL. Potential of Essential Oil-Based Anticholinesterase Insecticides against Anopheles Vectors: A Review. *Molecules*. 2022;27(20):7026. doi:10.3390/molecules27207026
33. Halder N, Lal G. Cholinergic System and Its Therapeutic Importance in Inflammation and Autoimmunity. *Front Immunol*. 2021;12. doi:10.3389/fimmu.2021.660342

34. Fujii T, Mashimo M, Moriwaki Y, et al. Physiological functions of the cholinergic system in immune cells. *J Pharmacol Sci.* 2017;134(1):1-21. doi:10.1016/j.jphs.2017.05.002
35. Rodríguez Cruz PM, Cossins J, Beeson D, Vincent A. The Neuromuscular Junction in Health and Disease: Molecular Mechanisms Governing Synaptic Formation and Homeostasis. *Front Mol Neurosci.* 2020;13. doi:10.3389/fnmol.2020.610964
36. Blotnick-Rubin E, Anglister L. Fine Localization of Acetylcholinesterase in the Synaptic Cleft of the Vertebrate Neuromuscular Junction. *Front Mol Neurosci.* 2018;11. doi:10.3389/fnmol.2018.00123
37. Hampel H, Mesulam MM, Cuello AC, et al. The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. *Brain.* 2018;141(7):1917-1933. doi:10.1093/brain/awy132
38. Stanciu GD, Luca A, Rusu RN, et al. Alzheimer's Disease Pharmacotherapy in Relation to Cholinergic System Involvement. *Biomolecules.* 2019;10(1):40. doi:10.3390/biom10010040
39. Rosenthal JS, Yuan Q. Constructing and Tuning Excitatory Cholinergic Synapses: The Multifaceted Functions of Nicotinic Acetylcholine Receptors in *Drosophila* Neural Development and Physiology. *Front Cell Neurosci.* 2021;15. doi:10.3389/fncel.2021.720560
40. Walczak-Nowicka ŁJ, Herbet M. Acetylcholinesterase Inhibitors in the Treatment of Neurodegenerative Diseases and the Role of Acetylcholinesterase in their Pathogenesis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(17):9290. doi:10.3390/ijms22179290
41. Reubun YTA, Kumala S, Setyahadi S, Simanjuntak P. Penghambatan Enzim Asetilkolinesterase dari Ekstrak Herba Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urb), Ekstrak Daun Kelor (*Moringa oleifera* Lam.) dan Kombinasinya. *PHARMACY: Jurnal Farmasi Indonesia (Pharmaceutical Journal of Indonesia).* 2020;17(2):451-458. Accessed July 29, 2024. <https://jurnalnasional.ump.ac.id/index.php/PHARMACY/article/view/9052>
42. Muramatsu I, Masuoka T, Uwada J, et al. A New Aspect of Cholinergic Transmission in the Central Nervous System. In: *Nicotinic Acetylcholine Receptor Signaling in Neuroprotection.* Springer Singapore; 2018:45-58. doi:10.1007/978-981-10-8488-1\_3
43. Teleanu RI, Niculescu AG, Roza E, Vladăcenco O, Grumezescu AM, Teleanu DM. Neurotransmitters—Key Factors in Neurological and Neurodegenerative Disorders of the Central Nervous System. *Int J Mol Sci.* 2022;23(11):5954. doi:10.3390/ijms23115954

44. Halder N, Lal G. Cholinergic System and Its Therapeutic Importance in Inflammation and Autoimmunity. *Front Immunol.* 2021;12. doi:10.3389/fimmu.2021.660342
45. Christensen DG, Xie X, Basisty N, et al. Post-translational Protein Acetylation: An Elegant Mechanism for Bacteria to Dynamically Regulate Metabolic Functions. *Front Microbiol.* 2019;10. doi:10.3389/fmicb.2019.01604
46. Ghasemi N, Razavi S, Nikzad E. Multiple Sclerosis: Pathogenesis, Symptoms, Diagnoses and Cell-Based Therapy. *Cell J.* 2017;19(1):1-10. doi:10.22074/cellj.2016.4867
47. Lamprey RNL, Chaulagain B, Trivedi R, Gothwal A, Layek B, Singh J. A Review of the Common Neurodegenerative Disorders: Current Therapeutic Approaches and the Potential Role of Nanotherapeutics. *Int J Mol Sci.* 2022;23(3):1851. doi:10.3390/ijms23031851
48. DeTure MA, Dickson DW. The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener.* 2019;14(1):32. doi:10.1186/s13024-019-0333-5
49. Niethammer M, Eidelberg D. Network Imaging in Parkinsonian and Other Movement Disorders: Network Dysfunction and Clinical Correlates. In: ; 2019:143-184. doi:10.1016/bs.irn.2018.10.004
50. Mentis AFA, Dardiotis E, Efthymiou V, Chrousos GP. Non-genetic risk and protective factors and biomarkers for neurological disorders: a meta-umbrella systematic review of umbrella reviews. *BMC Med.* 2021;19(1):6. doi:10.1186/s12916-020-01873-7
51. Orsini M, Andorinho de F, Ferreira AC, Damm de Assis AC, et al. Cognitive impairment in neuromuscular diseases: A systematic review. *Neurol Int.* 2018;10(2). doi:10.4081/ni.2018.7473
52. Yen C, Lin CL, Chiang MC. Exploring the Frontiers of Neuroimaging: A Review of Recent Advances in Understanding Brain Functioning and Disorders. *Life.* 2023;13(7):1472. doi:10.3390/life13071472
53. Ning S, Jorfi M, Patel SR, Kim DY, Tanzi RE. Neurotechnological Approaches to the Diagnosis and Treatment of Alzheimer's Disease. *Front Neurosci.* 2022;16. doi:10.3389/fnins.2022.854992
54. Chiu FY, Yen Y. Imaging biomarkers for clinical applications in neuro-oncology: current status and future perspectives. *Biomark Res.* 2023;11(1):35. doi:10.1186/s40364-023-00476-7
55. Blihar D, Delgado E, Buryak M, Gonzalez M, Waechter R. A systematic review of the neuroanatomy of dissociative identity disorder. *European*

- Journal of Trauma & Dissociation*. 2020;4(3):100148. doi:10.1016/j.ejtd.2020.100148
56. Bekdash RA. The Cholinergic System, the Adrenergic System and the Neuropathology of Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 2021;22(3):1273. doi:10.3390/ijms22031273
  57. Markowicz-Piasecka M, Sikora J, Szydłowska A, Skupień A, Mikiciuk-Olasik E, Huttunen KM. Metformin – a Future Therapy for Neurodegenerative Diseases. *Pharm Res*. 2017;34(12):2614-2627. doi:10.1007/s11095-017-2199-y
  58. Kandimalla R, Reddy PH. Therapeutics of Neurotransmitters in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2017;57(4):1049-1069. doi:10.3233/JAD-161118
  59. Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules*. 2020;25(24):5789. doi:10.3390/molecules25245789
  60. Maiti P, Manna J, Dunbar GL. Current understanding of the molecular mechanisms in Parkinson's disease: Targets for potential treatments. *Transl Neurodegener*. 2017;6(1):28. doi:10.1186/s40035-017-0099-z
  61. Maurer S V., Williams CL. The Cholinergic System Modulates Memory and Hippocampal Plasticity via Its Interactions with Non-Neuronal Cells. *Front Immunol*. 2017;8. doi:10.3389/fimmu.2017.01489
  62. Winek K, Soreq H, Meisel A. Regulators of cholinergic signaling in disorders of the central nervous system. *J Neurochem*. 2021;158(6):1425-1438. doi:10.1111/jnc.15332
  63. Farag MA, Gad MZ. Omega-9 fatty acids: potential roles in inflammation and cancer management. *Journal of Genetic Engineering and Biotechnology*. 2022;20(1):48. doi:10.1186/s43141-022-00329-0
  64. Garg A, Sarma D. Click reaction in micellar media: A green and sustainable approach toward 1,2,3-triazoles synthesis. In: *Green Sustainable Process for Chemical and Environmental Engineering and Science*. Elsevier; 2023:85-112. doi:10.1016/B978-0-323-95156-2.00012-X
  65. Shramko VS, Polonskaya Y V., Kashtanova E V., Stakhneva EM, Ragino YI. The Short Overview on the Relevance of Fatty Acids for Human Cardiovascular Disorders. *Biomolecules*. 2020;10(8):1127. doi:10.3390/biom10081127
  66. Garg A, Sarma D. Click reaction in micellar media: A green and sustainable approach toward 1,2,3-triazoles synthesis. In: *Green Sustainable Process for Chemical and Environmental Engineering and Science*. Elsevier; 2023:85-112. doi:10.1016/B978-0-323-95156-2.00012-X

67. Piccinin E, Cariello M, De Santis S, et al. Role of Oleic Acid in the Gut-Liver Axis: From Diet to the Regulation of Its Synthesis via Stearoyl-CoA Desaturase 1 (SCD1). *Nutrients*. 2019;11(10):2283. doi:10.3390/nu11102283
68. Dai Y, Tang H, Pang S. The Crucial Roles of Phospholipids in Aging and Lifespan Regulation. *Front Physiol*. 2021;12. doi:10.3389/fphys.2021.775648
69. Manemann SM, Bielinski SJ, Moser ED, et al. Variability in Lipid Levels and Risk for Cardiovascular Disease: An Electronic Health Record-Based Population Cohort Study. *J Am Heart Assoc*. 2023;12(5). doi:10.1161/JAHA.122.027639
70. Dong J, Yang S, Zhuang Q, et al. The Associations of Lipid Profiles With Cardiovascular Diseases and Death in a 10-Year Prospective Cohort Study. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8. doi:10.3389/fcvm.2021.745539
71. Pownall HJ, Gotto Jr, AM. Lipids and Cardiovascular Disease: Putting It All Together. *Methodist Debaquey Cardiovasc J*. 2019;15(1):5. doi:10.14797/mdcj-15-1-5
72. Balić A, Vlašić D, Žužul K, Marinović B, Bukvić Mokos Z. Omega-3 Versus Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids in the Prevention and Treatment of Inflammatory Skin Diseases. *Int J Mol Sci*. 2020;21(3):741. doi:10.3390/ijms21030741
73. Ma C, Vasu R, Zhang H. The Role of Long-Chain Fatty Acids in Inflammatory Bowel Disease. *Mediators Inflamm*. 2019;2019:1-10. doi:10.1155/2019/8495913
74. Tsimidou MZ, Mantzouridou FTh, Nenadis N. Minor bioactive lipids. In: ; 2023:51-95. doi:10.1016/bs.afnr.2022.11.003
75. Galli F, Bonomini M, Bartolini D, et al. Vitamin E (Alpha-Tocopherol) Metabolism and Nutrition in Chronic Kidney Disease. *Antioxidants*. 2022;11(5):989. doi:10.3390/antiox11050989
76. Saito Y. Diverse cytoprotective actions of vitamin E isoforms- role as peroxy radical scavengers and complementary functions with selenoproteins. *Free Radic Biol Med*. 2021;175:121-129. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2021.08.234
77. Osakada F, Hashino A, Kume T, Katsuki H, Kaneko S, Akaike A. Neuroprotective effects of  $\alpha$ -tocopherol on oxidative stress in rat striatal cultures. *Eur J Pharmacol*. 2003;465(1-2):15-22. doi:10.1016/S0014-2999(03)01495-X

78. Reiter E, Jiang Q, Christen S. Anti-inflammatory properties of  $\alpha$ - and  $\gamma$ -tocopherol. *Mol Aspects Med.* 2007;28(5-6):668. doi:10.1016/J.MAM.2007.01.003
79. Sci-Hub | Effect of Supplementation of Vitamin E and Vitamin C on Brain Acetylcholinesterase Activity and Neurotransmitter Levels in Rats Treated with Scopolamine, an Inducer of Dementia. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, 47(5), 323–328 | 10.3177/jnsv.47.323. Accessed March 25, 2024. <https://sci-hub.se/10.3177/jnsv.47.323>
80. Pinzi L, Rastelli G. Molecular Docking: Shifting Paradigms in Drug Discovery. *Int J Mol Sci.* 2019;20(18):4331. doi:10.3390/ijms20184331
81. Zhang Z, Shang Y, Li S, et al. Molecular Docking Revealed the Potential Anti-Oxidative Stress Mechanism of the Walnut Polypeptide on HT22 Cells. *Foods.* 2023;12(7):1554. doi:10.3390/foods12071554
82. Kwofie S, Broni E, Yunus F, et al. Molecular Docking Simulation Studies Identifies Potential Natural Product Derived-Antiwoibachial Compounds as Filaricides against Onchocerciasis. *Biomedicines.* 2021;9(11):1682. doi:10.3390/biomedicines9111682
83. Al-Janabi ASM, Oudah KH, Aldossari SA, et al. Spectroscopic, anti-bacterial, anti-cancer and molecular docking of Pd(II) and Pt(II) complexes with (E)-4-((dimethylamino)methyl)-2-((4,5-dimethylthiazol-2-yl)diazanyl)phenol ligand. *Journal of Saudi Chemical Society.* 2023;27(3):101619. doi:10.1016/j.jscs.2023.101619
84. C S, S. DK, Ragunathan V, Tiwari P, A. S, P BD. Molecular docking, validation, dynamics simulations, and pharmacokinetic prediction of natural compounds against the SARS-CoV-2 main-protease. *J Biomol Struct Dyn.* 2022;40(2):585-611. doi:10.1080/07391102.2020.1815584
85. Qin X, Xie Z, Chen X, Wang X, Ma L. Network pharmacology and molecular docking-based study on exploring the potential mechanism of *Lycium barbarum* L: In the treatment of atherosclerosis. *Medicine.* 2023;102(44):e35734. doi:10.1097/MD.00000000000035734
86. Xu X, Yan C, Zou X. Improving Binding Mode and Binding Affinity Predictions of Docking by Ligand-based Search of Protein Conformations: Evaluation in D3R Grand Challenge 2015. *J Comput Aided Mol Des.* 2017;31(8):689. doi:10.1007/S10822-017-0038-1
87. Aziz FK, Nukitasari C, Oktavianingrum FA, Aryati LW, Santoso B. Hasil In Silico Senyawa Z12501572, Z00321025, SCB5631028 dan SCB13970547 dibandingkan Turunan Zerumbon terhadap Human Liver Glycogen Phosphorylase (115Q) sebagai Antidiabetes. *Jurnal Kimia VALENSI.* 2016;0(0). doi:10.15408/jkv.v0i0.4170



88. View of Molecular Simulation for Screening Bioactive Compounds as Potential Candidate for Alzheimer's Disease. Accessed June 4, 2024. <https://eksakta.ppj.unp.ac.id/index.php/eksakta/article/view/401/212>
89. Kezia I, Erlina L, Mudjihartini N, Fadilah F. Eksakta : Berkala Ilmiah Bidang MIPA Article Molecular Simulation for Screening Bioactive Compounds as Potential Candidate for Alzheimer's Disease. 24:179-192. doi:10.24036/eksakta/vol24-iss02/401
90. Purnomo VCMR. Kajian pustaka efektivitas dan efek samping donepezil pada pasien penderita Alzheimer. Published online June 28, 2021.
91. Pebralia J, Restianingsih T, Yeny Sirait F, Regina I. *Analisis Molekular Docking in Silico Terhadap Bakteri Mycobacterium Tuberculosis Pada Daun Tanaman Herbal Eukaliptus Lemon (Corymbia Citriodora)*. <https://www.ejournal.unib.ac.id/index.php/nmj>
92. J Anthony. What is an inhibitory constant (Ki) and how does it relate to understanding drug interactions? 2015. Accessed June 4, 2024. <https://www.ebmconsult.com/articles/inhibitory-constant-ki-drug-interactions>
93. Dina SP, Herowati R, Nurrochmad A. *UJI IN-VITRO PENGHAMBATAN ENZIM ASETILKOLINESTERASE DAN IDENTIFIKASI FITOKIMIA FRAKSI AKTIF EKSTRAK ETANOL BUAH MENGGUDU (Morinda Citrifolia L.) IN-VITRO SCREENING FOR ENZYME ACETYLCHOLINESTERASE INHIBITORY AND PHYTOCHEMICALS IDENTIFICATION OF ACTIVE FRACTION OF ETHANOLIC EXTRACT OF NONI FRUIT (Morinda Citrifolia L.) 1 2 3.; 2019.*
94. Fadzillah SN, Hernawati D, Putra RR. Analisis In Silico : Aktivitas Antiinflamasi dan Prediksi Toksisitas Senyawa Metabolit Sekunder Daun Ciplukan (*Physalis peruviana L.*). *Bioscientist : Jurnal Ilmiah Biologi*. 2024;12(1):517. doi:10.33394/bioscientist.v12i1.9592

## Lampiran 2. Artikel publikasi

### ANALISIS INTERAKSI ALFA TOKOFEROL DAN ASAM OLEAT TERHADAP ASETIKOLIN DAN ASETIKOLINESTERASE OTAK DENGAN ANALISIS DOKING MOLEKULER

Nurul Nazla<sup>1</sup>, Emni Purwoningsih<sup>2</sup>, Luhu Avianto Tapiheru<sup>3</sup>, Melviana Lubis<sup>4</sup>

*Corresponding Author: Emni Purwoningsih*

<sup>1</sup>Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah  
Sumatera Utara

<sup>2</sup>Departemen Biokimia, Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

Email: [nurulnazla48343@gmail.com](mailto:nurulnazla48343@gmail.com)<sup>1</sup>, [emnipurwoningsih@umsu.ac.id](mailto:emnipurwoningsih@umsu.ac.id)<sup>2</sup>

**Abstrak:** Pendahuluan: Aktivitas neurotransmitter asetilkolin memegang peran krusial dalam fungsi sistem saraf pusat manusia. Penurunan kadar asetilkolin merupakan karakteristik utama pada penyakit Alzheimer, yang dipicu oleh akumulasi plak beta-amiloid dan neurofibrillary tangles dari protein tau. Penurunan ini secara signifikan berkontribusi terhadap penurunan fungsi kognitif yang teramati pada penderita Alzheimer. Tujuan: Untuk menentukan energi pengikatan dan konstanta penghambatan pada interaksi protein asetilkolin dan asetilkolinesterase dengan senyawa Alfa Tokoferol dan Asam Oleat. Metode: Analisis *in silico* menggunakan metode doking molekuler dengan *Software Autodock Tools* dan *Marvin Sketch*. Hasil analisis docking selanjutnya divisualisasikan menggunakan *Software Discovery Studio* dan *LigandScout*. Hasil: Energi pengikatan dan konstanta penghambatan dari asetilkolin terhadap asam oleat dan alfa tokoferol adalah -4.96 kcal/mol dan 229.99 uM dan -6,35 kcal/mol dan 22,13 uM. Energi pengikatan dan konstanta penghambatan dari asetilkolinesterase terhadap asam oleat dan alfa tokoferol adalah -5.11 kcal/mol dan 179.45 uM dan -8.35 kcal/mol dan 0.75845 uM. Kesimpulan: Asam oleat dan Alfa tokoferol memiliki ikatan dan dapat berinteraksi dengan protein asetilkolin dan asetilkolinesterase.

**Kata kunci:** Alzheimer, Asetilkolin, Asam Oleat, Alfa Tokoferol, Doking Molekuler

### ANALYSIS OF THE INTERACTION OF ALPHA-TOCOPHEROL AND OLEIC ACID WITH BRAIN ACETYLCHOLINE AND ACETYLCHOLINESTERASE USING MOLECULAR DOCKING ANALYSIS

**Abstract:** *Introduction: The activity of the neurotransmitter acetylcholine plays a crucial role in the function of the human central nervous system. Decreased acetylcholine levels are a crucial characteristic of Alzheimer's disease, triggered by the accumulation of beta-amyloid plaques and neurofibrillary tangles of tau protein. This decrease significantly contributes to the decline in cognitive function observed in Alzheimer's patients. Objective: To determine the binding energy and inhibition constant on the interaction of acetylcholine and acetylcholinesterase proteins with Alpha Tocopherol and Oleic Acid compounds. Methods: In silico analysis using molecular docking method with Autodock Tools and Marvin Sketch software. Then, the results of the docking analysis were visualized using Discovery Studio and LigandScout software. Results: The binding energy and inhibition*

*constant of acetylcholine to oleic acid and alpha-tocopherol were -4.96 kcal/mol and 229.99  $\mu$ M and -6.35 kcal/mol and 22.13  $\mu$ M, respectively. The binding energy and inhibition constant of acetylcholinesterase towards oleic acid and alpha-tocopherol were -5.11 kcal/mol and 179.45  $\mu$ M and -8.35 kcal/mol and 0.75845  $\mu$ M, respectively. Conclusion: Oleic acid and Alpha tocopherol have bonded and can interact with acetylcholine and acetylcholinesterase proteins.*

**Keywords:** Alzheimer's, Acetylcholine, Oleic Acid, Alpha Tocopherol, Molecular Docking

## PENDAHULUAN

Penyakit Alzheimer adalah gangguan neurodegeneratif progresif yang paling umum menyebabkan demensia. Penyakit ini mengakibatkan kerusakan pada sel-sel otak yang menyebabkan penurunan kemampuan kognitif, seperti ingatan, berpikir, dan berperilaku<sup>1</sup>. Kondisi tersebut mempengaruhi sekitar 10% dari mereka yang berusia 65 tahun ke atas di seluruh dunia<sup>2</sup>. Sedangkan di Indonesia kasus Alzheimer diperkirakan sebesar 1,2 juta kasus pada tahun 2015, dan meningkat sekitar 1.894.000 kasus pada tahun 2030 dan akan terus berlanjut menjadi 3.980.000 pada tahun 2050<sup>3</sup>.

Penyakit Alzheimer berkaitan dengan penurunan kadar asetilkolin yang disebabkan oleh plak amiloid dan kekusutan protein tau, yang merupakan ciri khas penyakit Alzheimer<sup>4, 5</sup>. Hal ini kemudian berkontribusi pada penurunan kognitif dan perubahan perilaku yang terlihat pada penderita penyakit Alzheimer<sup>6</sup>. Selain itu juga muncul gejala seperti kehilangan ingatan, penurunan kognitif, disorientasi, kesulitan berbicara, dan kelainan suasana hati dan perilaku<sup>7</sup>.

Hubungan antara asetilkolin (ACh), asetilkolinesterase (AChE) dan neurogenesis merupakan subjek yang sangat kompleks dan menarik dalam ranah neurobiologi<sup>8</sup>. Asetilkolin yang merupakan neurotransmitter, memiliki peran yang sangat penting dalam mendorong neurogenesis dengan memicu proliferasi dan diferensiasi sel punca

saraf, terutama melalui interaksinya dengan reseptor nikotinik. Hal ini bermanifestasi di berbagai wilayah otak, terutama hipokampus, yang merupakan bagian integral dari proses pembelajaran dan memori<sup>9</sup>. Selain itu, ACh berkontribusi pada kelangsungan hidup neuron baru dengan melindunginya dari kematian sel terprogram atau *apoptosis*. Enzim AChE berperan penting dalam mengatur tingkat ACh dengan mendegradasinya. Ini menciptakan kontrol yang kompleks terhadap sinyal dan fungsi saraf<sup>10</sup>. Dampak AChE terhadap neurogenesis melibatkan banyak aspek. Penelitian menunjukkan bahwa penghambatan AChE dengan kadar sedang dapat meningkatkan neurogenesis melalui perpanjangan sinyal ACh<sup>9,11,12</sup>. Namun, penghambatan AChE yang berlebihan dapat berakibat merusak, menyebabkan stimulasi berlebihan dari reseptor ACh dapat mengganggu aktivitas neuron<sup>13</sup>.

Asetilkolin (ACh) memainkan peran penting sebagai neurotransmitter dalam sistem saraf pusat (SSP), berkontribusi terhadap berbagai proses kognitif, pembentukan memori, dan kontrol motorik<sup>14</sup>. ACh disintesis di terminal saraf, berkat pengaruh katalitik kolin asetiltransferase (CAT). Transmisi sinyal otak selanjutnya difasilitasi oleh kombinasi asetil koenzim A dan kolin, yang memulai proses ini. Ketika distimulasi, asetilkolin (ACh) dilepaskan dari terminal saraf ke celah sinaptik, berfungsi sebagai neurotransmitter. Aktivitas zat dipengaruhi oleh dua kategori reseptor utama: reseptor nikotinik dan muskarinik. Reseptor nikotinik, yang responsif

terhadap nikotin, sebagian besar terletak di otot rangka, sedangkan reseptor muskarinik, yang diaktifkan oleh muskarin, tersebar di berbagai jaringan dan organ<sup>15,16</sup>. Penyakit neurodegeneratif seperti Alzheimer menunjukkan penurunan aktivitas kolinergik, yang mengakibatkan penurunan fungsi kognitif<sup>14</sup>.

Efek dari disregulasi kadar ACh pada penyakit seperti Alzheimer sangatlah signifikan. Penurunan transmisi kolinergik pada individu dengan penyakit Alzheimer dikaitkan dengan penurunan kognitif. Memahami mekanisme di balik perubahan kadar ACh menawarkan kemungkinan tindakan untuk mengurangi gejala dan memperlambat perkembangan penyakit<sup>9</sup>.

Asetilkolinesterase (AChE), sebagai enzim yang bertanggung jawab atas pemecahan asetilkolin (ACh), memainkan fungsi penting dalam regulasi sinyal kolinergik<sup>17</sup>. Penyakit neurodegeneratif menunjukkan peningkatan aktivitas AChE, yang memperburuk penurunan kadar ACh. Peningkatan aktivitas asetilkolinesterase (AChE) menyebabkan peningkatan degradasi asetilkolin (ACh), yang pada gilirannya berdampak negatif terhadap transmisi saraf<sup>18</sup>.

Asam oleat dapat merangsang neurogenesis, dengan mengaktifkan reseptor otak tertentu yang memfasilitasi proliferasi neuron baru<sup>19</sup>. Hal ini tidak hanya meningkatkan fungsi kognitif dan memori, tetapi juga memberikan peluang baru untuk pemrosesan informasi<sup>20</sup>. Selain itu, asam oleat bertindak sebagai pelindung terhadap risiko neurodegeneratif, menunjukkan karakteristik anti-inflamasi yang dapat meringankan peradangan otak yang persisten, sehingga melindungi terhadap kerusakan kognitif<sup>21</sup>.

Alfa tokoferol juga dikenal sebagai vitamin E, muncul sebagai antioksidan kuat pada tahap alternatif. Otak berperan penting dalam menangkal radikal bebas, melindungi neuron dari kerusakan oksidatif, dan menjaga fungsi otak tetap optimal<sup>22</sup>. Selain sifat antioksidannya, alfa tokoferol berperan dalam menjaga struktur membran sel, terutama yang terdapat pada neuron. Hal ini

penting untuk memastikan fungsi normal dan transmisi sinyal pada sistem saraf. Alfa tokoferol, mirip dengan asam oleat, berpotensi meningkatkan memori dan fungsi kognitif dengan melindungi neuron dan meningkatkan interaksi sel otak<sup>23</sup>. Selain itu, alfa tokoferol meningkatkan kesehatan otak dengan mereplikasi efek anti-inflamasi asam oleat, yang mungkin melindungi terhadap penyakit neurodegenerative<sup>24</sup>.

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis interaksi molekuler antara alfa tokoferol dan asam oleat dengan protein asetilkolin (ACh) dan asetilkolinesterase (AChE) dalam kerangka studi doking molekuler.

## METODE PENELITIAN

Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah metode *In Silico* dengan melakukan simulasi molekuler antara protein Asetilkolin dan Asetilkolinesterase dengan ligan Asam oleat dan Alfa tokoferol. Ligan dipilih berdasarkan hasil literatur review yaitu asam oleat dan alfa tokoferol. Selanjutnya protein target yang dipilih adalah protein yang berperan dalam neurotransmitter otak yaitu protein Asetilkolin dan Asetilkolinesterase. Doking molekuler terdiri atas tiga tahap yaitu preparasi ligan dan protein, pembuatan books imajiner, dan doking.

Tahap pertama diawali dengan pencarian sekuens asam amino penyusun protein ligan diperoleh dari Uniprot (<https://www.uniprot.org/>) dalam bentuk \*.pdb kemudian menghilangkan molekul air, tambahkan muatan, buang pelarut dan membuang *native* ligan atau ligan lainnya dengan menggunakan *Autodock tools*.

Tahapan kedua pencarian struktur 3D komponen senyawa asam oleat dan alfa tokoferol dan protein target diperoleh dari PubChem

(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>).

Selanjutnya, struktur 3D dari berbagai senyawa tersebut dalam bentuk format file \*.sdf, akan dikonversi menjadi file \*.pdb dengan menggunakan software *Marvin Sketch*.

Selanjutnya, Struktur 3D dari protein target diprediksi menggunakan *Autodock tools* dengan metode *X-ray Method*. Struktur 3D protein kemudian divalidasi dengan menggunakan *Autodock tools*. Simulasi doking antara senyawa asam oleat dan alfa tokoferol dengan protein ACh dan AChE dengan *software Autodock tools*. Protokol doking terdiri atas tiga tahap visualisasi, yaitu preparasi ligan dan protein, pembuatan boks imajiner, dan *doking*. Hasil doking kemudian divisualisasikan dengan *software discovery studio* dan *LigandScout*.

Analisis interaksi antara protein dengan ligan dilakukan untuk melihat jumlah dan jenis ikatan yang terbentuk, seperti ikatan hidrogen, ikatan hidrofobik, dan ikatan *van Der Waals*. Hasil analisa data dalam bentuk doking dua dan tiga dimensi yang menampilkan jumlah dan jenis ikatan, energi pengikatan, konstanta penghambatan dan titik interaksi antara senyawa aktif dengan protein target. Penarikan kesimpulan berdasarkan hasil jumlah energi pengikatan, konstanta penghambatan, titik interaksi senyawa aktif ligan dan protein target.

## HASIL PENELITIAN

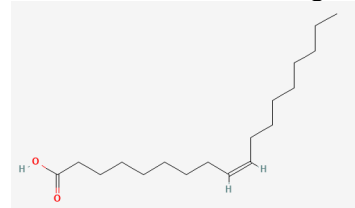
Gambar 1. Struktur 3D protein



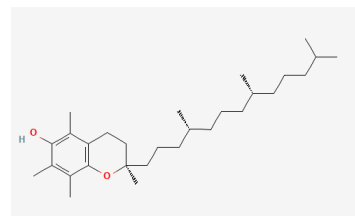
A.

B.  
Keterangan: A) Asetilkolin, B) Asetilkolinesterase

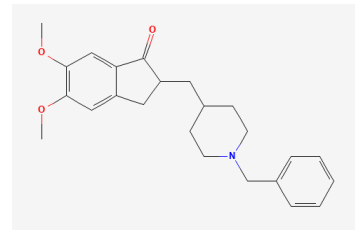
Gambar 2. Struktur 2D ligan



A.



B.



C.

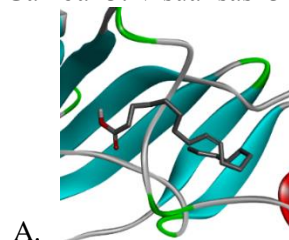
Keterangan: A) Asam oleat, B) Alfa tokoferol, C) Donepezil

Table 1. Hasil analisis interaksi antara protein dan ligan

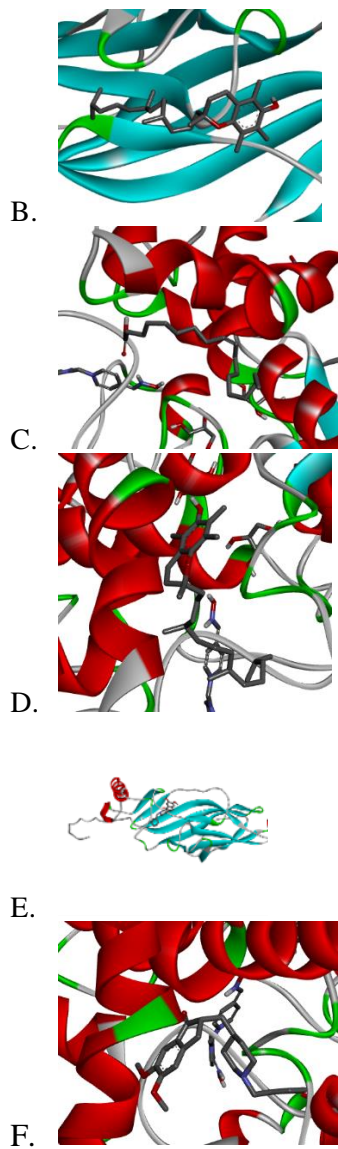
Komponen Bioaktif	ACh		AChE	
	EP (kcal/mol)	KP (uM)	EP (kcal/mol)	KP (uM)
Asam Oleat	-4.96	229.99	-5.11	179.45
Alfa	-6.35	22.13	-8.35	0.75845
Tokoferol				
Donepezil	-7.10	6.25	-9.80	0.0658

Keterangan: EP= Energi Pengikatan; KP= Konstanta Penghambatan

Gambar 3. Visualisasi 3D ligan-protein

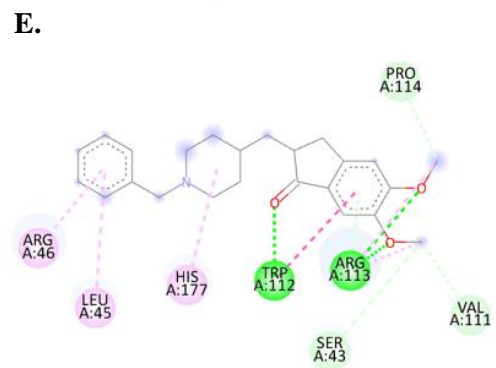
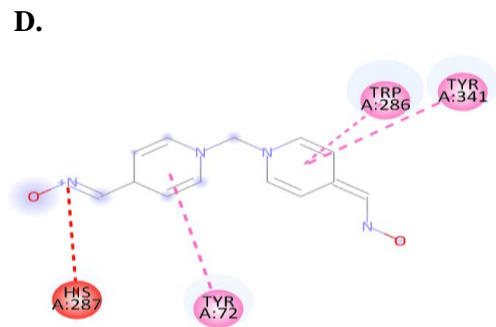
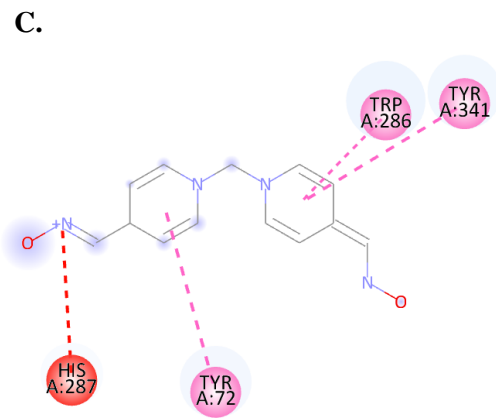
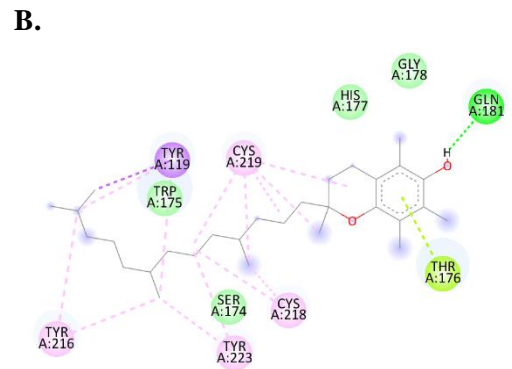
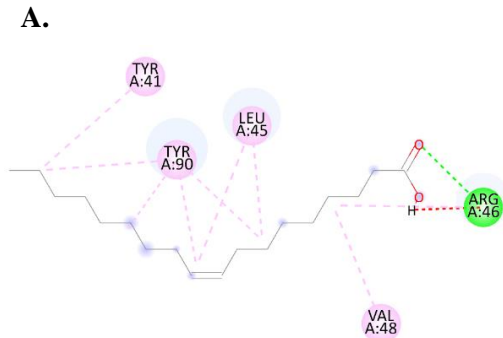


A.



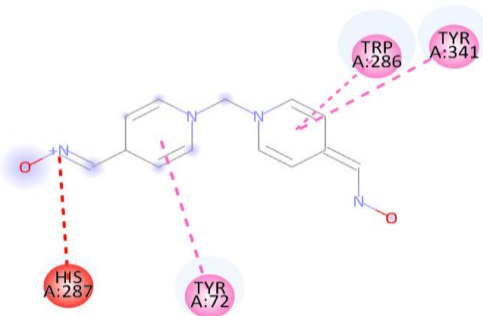
Keterangan: A) Asam oleat-Ach, B) Alfa tokoferol-Ach, C) Asam oleat-AchE, D) Alfa tokoferol-AChE, E) Donepezil-ACh, F) Donepezil-AChE

Gambar 4. Visualisasi 2D ligan-protein





F.



Keterangan: A) Asam oleat-Ach, B) Alfa tokoferol-Ach, C) Asam oleat-AchE, D) Alfa tokoferol-AChE, E) Donepezil-ACh, F) Donepezil-AChE

## PEMBAHASAN

Gambar 1. Tahap awal dari molekuler doking pada penelitian ini adalah persiapan struktur makromolekul protein ligan. Fungsi dari persiapan ini adalah untuk memisahkan protein yang diinginkan dari residu yang lain. Pencarian struktur ligan diunduh melalui situs web <https://www.uniprot.org/> dengan kode ID: 8DT7 Asetilkoline, ID : 5TVC Asetilkolinesterase. Setelah protein diunduh, preparasi protein dilakukan dengan menggunakan aplikasi *Autodock tools* untuk menghilangkan residu berupa atom hidrogen non-polar, molekul air, serta pemisahan reseptor dan ligan. Hal ini dilakukan untuk melihat interaksi ligan dan protein di dalam ruang hampa.

Gambar 2. Selanjutnya hasil preparasi ligan yang diunduh melalui situs <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> dengan kode ID: 445639 Asam oleat, ID: 14985 Alfa tokoferol.

Berdasarkan (Gambar 3) dari hasil visualisasi 3D ligan-protein maka diperoleh energi pengikatan dan konstanta penghambatan (Tabel 1). Berdasarkan hasil doking molekuler yang dilakukan, hasil energi pengikatan senyawa asam oleat dan alfa tokoferol pada protein ACh dan AChE memiliki nilai negatif. Dari hasil doking yang dilakukan semakin

negatif hasil yang di dapat maka semakin kuat pula ikatan ligan dan protein tersebut<sup>25</sup>. Pada hasil penelitian ini menunjukkan bahwa alfa tokoferol memiliki energi pengikatan terhadap ACh dan AChE yang paling mendekati dengan energi pengikatan donepezil terhadap ACh dan AChE. Donepezil merupakan obat standard memiliki ikatan terhadap protein AChE yang lebih kuat<sup>26</sup>. Pada hasil konstanta penghambatan, senyawa yang memiliki nilai di bawah 100 mikromolar dapat disebut sebagai *potent inhibitor*. Sedangkan senyawa yang memiliki nilai diatas 100 mikromolar disebut sebagai *nonpotent inhibitor*<sup>27</sup>. *Potent inhibitor* memiliki arti bahwa senyawa tersebut memiliki kemampuan tinggi untuk berinteraksi dengan protein target<sup>28</sup>. Senyawa Alfa tokoferol dapat disebut sebagai *potent inhibitor* terhadap AChE.

Penelitian *in silico* tentang efek asam oleat terhadap aktivitas asetilkolin belum dilaporkan. Tetapi, dari hasil penelitian yang dilakukan oleh Yohanes et al. 2017 menyatakan bahwa adanya pengaruh pemberian dari asam oleat terhadap penghambatan aktivitas enzim AChE yang telah terbukti melalui *studi in vitro*<sup>29</sup>.

Gambar 4. Pada protein ACh senyawa asam oleat dan alfa tokoferol tidak memiliki asam amino residu yang sama. Hal ini menunjukkan bahwa *active site* dari kedua senyawa ini terhadap protein ACh tersebar di permukaan protein. Pada protein AChE, senyawa asam oleat, alfa tokoferol dan donepezil memiliki asam amino yang sama pada TYR341, TRP286, HIS287, TYR72. Hal ini menunjukkan bahwa asam oleat dan alfa tokoferol mempunyai 4 *active site* yang sama. Situs aktif (*active site/ binding site*) adalah area spesifik pada suatu kelompok makromolekul dimana

senyawa aktif berikatan dan bereaksi terhadap tempat suatu makromolekul<sup>30</sup>. Dari analisa ikatan hydrogen antara ligan dan protein didapatkan bahwa senyawa donepezil dan ACh memiliki ikatan hydrogen yang paling banyak yaitu 5 senyawa, hal ini menandakan semakin banyak ikatan hydrogen yang teridentifikasi maka semakin kuat struktur yang terbentuk<sup>31</sup>.

### KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dan pembahasan yang telah dipaparkan mengenai hubungan antara alfa tokoferol dan asam oleat, maka disimpulkan bahwa terdapat ikatan dan interaksi antara senyawa asam oleat serta alfa tokoferol terhadap protein asetilkolin dan asetilkolinesterase. Pada analisa doking molekuler, asam oleat dan alfa tokoferol terhadap protein ACh memiliki satu ikatan hidrogen ARG 46 dan GLN 181, serta kedua senyawa memiliki situs aktif yang sama pada AChE yaitu HIS 287, TRP 286, TYR 341, TYR 72 dan tidak memiliki ikatan hidrogen.

### DAFTAR PUSAKA

1. Alzheimer & Demensia - Alzheimer Indonesia. Accessed July 29, 2024. <https://alzi.or.id/alzheimer-demensia/>
2. Lanctôt KL, Hviid Hahn-Pedersen J, Eichinger CS, et al. Burden of Illness in People with Alzheimer's Disease: A Systematic Review of Epidemiology, Comorbidities and Mortality. *J Prev Alzheimers Dis*. Published online 2023. doi:10.14283/jpad.2023.61
3. Turana Y, Tengkawan J, Suswanti I, Suharya D, Riyadina W, Pradono J. Primary Prevention of Alzheimer's Disease in Indonesia. *International Journal of Aging Research*. Published online 2019. doi:10.28933/IJOAR-2019-06-2506
4. Emerald G, Riyanti S, Karlina Y. Potensi Ekstrak Jahe Merah (*Zingiber Officinale* Roscoe Var. Sunti), Pegagan (*Centella Asiatica* (L.) Urb.) Dan Kayu Manis (*Cinnamomum Burmanni* (C.Ness & T.Ness)) Sebagai Herbal Penunda Kepikunan. *Kartika : Jurnal Ilmiah Farmasi*. 2023;8(2):67-76. Doi:10.26874/Kjif.V8i2.650
5. Nicole S, Azuma Y, Bauché S, Eymard B, Lochmüller H, Slater C. Congenital Myasthenic Syndromes or Inherited Disorders of Neuromuscular Transmission: Recent Discoveries and Open Questions. *J Neuromuscul Dis*. 2017;4(4):269-284. doi:10.3233/JND-170257
6. Roda A, Serra-Mir G, Montoliu-Gaya L, Tiessler L, Villegas S. Amyloid-beta peptide and tau protein crosstalk in Alzheimer's disease. *Neural Regen Res*. 2022;17(8):1666,doi:10.4103/1673-5374.332127
7. Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules*. 2020;25(24):5789. doi:10.3390/molecules25245789
8. Karoglu-Eravsar ET, Tuz-Sasik MU, Karaduman A, et al. Long-Term Acetylcholinesterase Depletion Alters the Levels of Key Synaptic Proteins while Maintaining Neuronal Markers in the Aging Zebrafish (<i>Danio rerio</i>). *Gerontology*. 2023;69(12):1424-1436. doi:10.1159/000534343
9. Chen ZR, Huang JB, Yang SL, Hong FF. Role of Cholinergic Signaling in



- Alzheimer's Disease. *Molecules*. 2022;27(6):1816.  
doi:10.3390/molecules27061816
10. *Pharmacology and Physiology for Anesthesia*. Elsevier; 2019.  
doi:10.1016/C2014-0-04139-1
  11. Marucci G, Buccioni M, Ben DD, Lambertucci C, Volpini R, Amenta F. Efficacy of acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Neuropharmacology*. 2021;190:10835-2, doi:10.1016/j.neuropharm.2020.10.8352
  12. Moreira NC dos S, Lima JEB de F, Marchiori MF, Carvalho I, Sakamoto-Hojo ET. Neuroprotective Effects of Cholinesterase Inhibitors: Current Scenario in Therapies for Alzheimer's Disease and Future Perspectives. *J Alzheimers Dis Rep*. 2022;6(1):177-193.  
doi:10.3233/ADR-210061
  13. Huang Q, Liao C, Ge F, Ao J, Liu T. Acetylcholine bidirectionally regulates learning and memory. *Journal of Neurorestoratology*. 2022;10(2):100002.  
doi:10.1016/j.jnrt.2022.100002
  14. Wu A, Zhang J. Neuroinflammation, memory, and depression: new approaches to hippocampal neurogenesis. *J Neuroinflammation*. 2023;20(1):283.  
doi:10.1186/s12974-023-02964-x
  15. Halder N, Lal G. Cholinergic System and Its Therapeutic Importance in Inflammation and Autoimmunity. *Front Immunol*. 2021;12.  
doi:10.3389/fimmu.2021.660342
  16. Fujii T, Mashimo M, Moriwaki Y, et al. Physiological functions of the cholinergic system in immune cells. *J Pharmacol Sci*. 2017;134(1):1-21.  
doi:10.1016/j.jphs.2017.05.002
  17. Kandel P, Semerci F, Mishra R, et al. Oleic acid is an endogenous ligand of TLX/NR2E1 that triggers hippocampal neurogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2022;119(13).  
doi:10.1073/pnas.2023784119
  18. Sakurai K, Shen C, Shiraishi I, Inamura N, Hisatsune T. Consumption of Oleic Acid on the Preservation of Cognitive Functions in Japanese Elderly Individuals. *Nutrients*. 2021;13(2):284.  
doi:10.3390/nu13020284
  19. Castellano JM, Garcia-Rodriguez S, Espinosa JM, Millan-Linares MC, Rada M, Perona JS. Oleanolic Acid Exerts a Neuroprotective Effect Against Microglial Cell Activation by Modulating Cytokine Release and Antioxidant Defense Systems. *Biomolecules*. 2019;9(11):683.  
doi:10.3390/biom9110683
  20. La Torre M, Villano I, Monda M, et al. Role of Vitamin E and the Orexin System in Neuroprotection. *Brain Sci*. 2021;11(8):1098.  
doi:10.3390/brainsci11081098
  21. Lee KH, Cha M, Lee BH. Neuroprotective Effect of Antioxidants in the Brain. *Int J Mol Sci*. 2020;21(19):7152.  
doi:10.3390/ijms21197152
  22. La Torre ME, Cianciulli A, Monda V, et al.  $\alpha$ -Tocopherol Protects Lipopolysaccharide-Activated BV2 Microglia. *Molecules*. 2023;28(8):3340.  
doi:10.3390/molecules28083340
  23. Bekdash RA. The Cholinergic System, the Adrenergic System and the Neuropathology of Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 2021;22(3):1273.  
doi:10.3390/ijms22031273
  24. Markowicz-Piasecka M, Sikora J, Szydłowska A, Skupień A, Mikiciuk-Olasik E, Huttunen KM. Metformin

- a Future Therapy for Neurodegenerative Diseases. *Pharm Res.* 2017;34(12):2614-2627. doi:10.1007/s11095-017-2199-y
25. Pebralia J, Restianingsih T, Yeny Sirait F, Regina I. Analisis Molekular Docking in Silico Terhadap Bakteri *Mycobacterium Tuberculosis* Pada Daun Tanaman Herbal Eukaliptus Lemon (*Corymbia Citriodora*).
  26. Kezia I, Erlina L, Mudjihartini N, Fadilah F. Eksakta : Berkala Ilmiah Bidang MIPA Article Molecular Simulation for Screening Bioactive Compounds as Potential Candidate for Alzheimer's Disease. 24:179-192. doi:10.24036/eksakta/vol24-iss02/401
  27. Purnomo VCMR. Kajian pustaka efektivitas dan efek samping donepezil pada pasien penderita Alzheimer. Published online June 28, 2021.
  28. Pebralia J, Restianingsih T, Yeny Sirait F, Regina I. Analisis Molekular Docking in Silico Terhadap Bakteri *Mycobacterium Tuberculosis* Pada Daun Tanaman Herbal Eukaliptus Lemon (*Corymbia Citriodora*).
  29. J Anthony. What is an inhibitory constant (Ki) and how does it relate to understanding drug interactions? 2015. Accessed June 4, 2024.
  30. Dina Sp, Herowati R, Nurrochmad A. Uji In-Vitro Penghambatan Enzim Asetilkolinesterase Dan Identifikasi Fitokimia Fraksi Aktif Ekstrak Etanol Buah Mengkudu (*Morinda Citrifolia* L.) In-Vitro Screening For Enzyme Acetylcholinesterase Inhibitory And Phytochemicals Identification Of Active Fraction Of Ethanolic Extract Of Noni Fruit (*Morinda Citrifolia* L.) 1 2 3.; 2019
  31. Fadzillah SN, Hernawati D, Putra RR. Analisis In Silico : Aktivitas Antiinflamasi dan Prediksi Toksisitas Senyawa Metabolit Sekunder Daun Ciplukan (*Physalis peruviana* L.). *Bioscientist : Jurnal Ilmiah Biologi.* 2024;12(1):517. doi:10.33394/bioscientistv12i1.9592